UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 61

L'EPIPHYSE
LES DOSAGES HORMONAUX
et
LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE
dans
LA PUBERTÉ PRÉCOCE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

Paul DELOST

ANCIEN INTERNE FAISANT FONCTION DES HOPITAUX
ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX
LAUREAT DE LA FACULTÉ DE MEDECINE

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

Membres du Jury

MM. CALVET..... *Président*
SENDRAIL.....
BAISSET..... *Assesseurs*
BIMES.....
CLAUX..... *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1949

Paul DELOST

L'épiphyse, les dosages hormonaux et le problème pathogénique dans la puberté précoce.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (139 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 61)

Paul DELOST

L'épiphyse, les dosages hormonaux et le problème pathogénique dans la puberté précoce.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (139 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 61)

Paul DELOST

L'épiphyse, les dosages hormonaux et le problème pathogénique dans la puberté précoce.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (139 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 61)

Paul DELOST

L'épiphyse, les dosages hormonaux et le problème pathogénique dans la puberté précoce.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (139 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 61)

L'Epiphyse

Les dosages hormonaux

et le problème pathogénique

dans la puberté précoce

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 61

L'EPIPHYSE
LES DOSAGES HORMONAUX
et
LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE
dans
LA PUBERTÉ PRÉCOCE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

Paul DELOST

ANCIEN INTERNE FAISANT FONCTION DES HOPITAUX
ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX
LAUREAT DE LA FACULTÉ DE MEDECINE

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

Membres du Jury

MM. CALVET.....	*Président*
SENDRAIL.....	
BAISSET.....	*Assesseurs*
BIMES.....	
CLAUX.....	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

—

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD, CLERMONT — MM. RISPAL, LAFFORGUE — MM. MERIEL, GARIPUY — MM. RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL. R.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	MM. POULHÈS ch. de f.
Histologie	BIMES, ch. de f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.).
Obstétrique	PONTONNIER ch. de f.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose	MOREL L.
Parasitologie	DAMBRIN (P.)
Botanique et Cryptogamie	LASSERRE.
Chimie analytique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Hydrologie et géologie	MM. BLANC.
Anatomie médico-chirurgicale	ASTRE.
Pharmacodynamie	THOMAS.
Bactérioologie et Hygiène	BAISSET.
Urologie	LAPORTE.
Ophtalmologie	LHEZ.
Neuro-chirurgie	DEODATI.
Oto-Rhino-Laryngol	LAZORTHES.
Secrétaire de la Faculté	CLAUX.
	ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance affectueuse.

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS, FRERES ET SŒURS

A MA TANTE

A MES PARENTS

Qui ont de l'affection pour moi .

A MES AMIS

AUX CAMARADES ET CONFERENCIERS
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Qui ont bien voulu me témoigner leur amitié,

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. CALVET

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique

Vous avez bien voulu vous intéresser à moi. Acceptez cet humble hommage de ma respectueuse reconnaissance,

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur SENDRAIL

Professeur de Pathologie Générale

Monsieur le Professeur BAISSET

Professeur de Physiologie

Monsieur le Professeur agrégé BIMES

Monsieur le Docteur CLAUX

Chef de Clinique à la Faculté

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

INTRODUCTION

Les données du problème

« En ce qui concerne la glande Epiphysaire, nous pensons qu'il s'agit bien d'un organe glandulaire. »

J. CALVET.

« Actuellement les dosages de la folliculinémie sont encore un mythe. »

VARANGOT.

En reprenant une observation de Macrogénitosomie Précoce, datant de 1938, et alors incomplète, et qui avait fait le sujet d'une thèse, observation que nous devons à l'obligeance et à l'amabilité de M. le Profesesur CALVET, nous avons voulu étudier une question particulièrement débattue et discutée.

Nous ne cacherons pas toutes les difficultés, qui au premier abord, nous ont apparu incompatibles avec un travail de synthèse, mais les recherches passionnantes qui s'attachaient au sujet, et les précieux conseils de notre Maître que lui dicte sa longue expérience de l'Epiphyse, nous ont poussé à entreprendre l'élaboration d'une telle étude.

A l'aide d'une importante bibliographie apportant les différentes opinions de nombreux auteurs et les données les plus récentes sur le problème, nous nous sommes proposés de répondre aux divers points suivants :

— La glande Pinéale est-elle une glande à sécrétion interne ?

— Quels sont ses modes de fonctions, ses connections, sa physiologie ?

— L'épiphyse peut-elle être à l'origine de certains cas de Puberté Précoce ?

Cette étude qui sera la plus importante partie de notre thèse, fera l'objet de la troisième partie, et remettra en valeur une théorie longtemps acceptée, puis discréditée.

Au fur et à mesure de nos recherches, nous avons été frappé par la contribution de plus en plus grande que les dosages hormonaux apportaient à la solution du problème étiologique et pathologique de la Puberté Précoce.

Leur étude nous retiendra longuement, en particulier dans les Pubertés Précoces d'origine extra-cérébrales.

Enfin, nous avons essayé, à la lumière des faits expérimentaux, cliniques et hormonaux, d'établir des données pathogéniques.

Il est évident que pour aboutir à de telles conclusions il aurait fallu étayer notre travail, d'expériences personnelles portant à la fois sur la glande pinéale et sur les dosages hormonaux.

Les circonstances ne nous ont pas permis ces recherches. Peut-être un jour pourrons-nous les entreprendre.

CHAPITRE PREMIER

CHAPITRE PREMIER

Définition de la puberté précoce

Nous n'étudierons pas ici, les divers symptômes que l'on rencontre au cours des Pubertés précoces, mais nous donnerons simplement les définitions des différents syndromes de prématurité sexuelle, nous réservant d'approfondir le problème hormonal et la pathogénie épiphysaire.

La puberté précoce est l'apparition de tout ou partie des phénomènes pubertaires avant l'âge habituel.

L'appréciation de l'âge limite, dans laquelle interviennent de nombreux facteurs, en particulier les conditions raciales et climatiques, est difficile à préciser.

Pour plus de clarté dressons le tableau suivant qui classe chronologiquement les pubertés normales et pathologiques :

— Puberté en miniature : de la naissance au 15^{me} jour ;
— Puberté précoce : entre 3 mois et 9 ans ;
— Puberté avancée : entre 9 ans et 12 ans ;
— Puberté normale : entre 12 ans et 16 ans ;
— Puberté retardée : entre 16 ans et 20 ans ;
— Puberté tardive : après 20 ans.

Signalons que la puberté en miniature, désigne des écoulements sanguins du vagin et des poussées mammaires inflammatoires parfois avec sécrétion de colostrum, se produisant chez certains nouveaux-nés, entre le 3^{me} et 10^{me} jour, et dus probablement à un excès d'hormones génitales maternelle passées dans le sang du fœtus.

Ces troubles qui ne durent que quelques jours, disparaissent sans laisser la moindre trace.

Serdukoff, de Moscou, ayant enregistré pendant sept ans des cas de « crise génitale du nouveau-né », note une fréquence de 3 %.

Les différents syndromes de la Puberté précoce que Pellizzi nomme « Macrogénitosomie précoce » ; Berblinger, « Protéléiose » ; Askanazy, « Praecoxitas Psychosomogénitalis ». Les auteurs Anglais : « Pubertas Praecox », méritent d'être divisés en plusieurs catégories.

I. — *La Macrogénitosomie précoce* est caractérisée par quatre ordres de faits :

1° Développement rapide des organes génitaux externes s'accompagnant de l'apparition prématurée de la fonction génitale.

2° Apparition précoce des caractères sexuels secondaires.

3° Accroissement rapide et harmonieux de la taille. Un développement osseux nettement accéléré, en avance sur l'ossification normale à l'âge du sujet.

La croissance osseuse atteint donc plus tôt ses limites que chez les enfants normaux, de sorte que, la taille définitive est relativement petite.

Le développement dentaire, par contre, est en rapport avec l'âge réel du sujet.

4° Développement psychique anormal.

C'est le cas que l'on rencontre le plus fréquemment et qui porte aussi le nom de « Syndrome de Pellizzi ».

II. — *Sous le terme de prématuration sexuelle:* il faut comprendre un syndrome voisin du précédent, avec développement rapide des caractères sexuels primaires et secondaires, mais dans lequel la taille reste sensiblement normale et à peu près en correspondance avec l'âge du sujet, et caractérisé essentiellement chez la fillette par une menstruation régulière et précoce.

La Macrogénitosomie Précoce étant plus spécialement une

maladie du sexe masculin, la Prématuration sexuelle atteignant surtout le sexe féminin.

III. — *Le syndrome génito-suprarénal* de Gallais, ou Hirsutisme d'Apert caractérisé, en dehors des signes cités plus haut :

a) par une pillosité abondante répandue surtout le corps, et dans les deux sexes ;

b) par l'adjonction chez la fillette d'une gynandrie ;

c) par le développement musculaire particulièrement marqué chez le garçon, faisant de celui-ci « un enfant hercule ».

Nous mettrons en parallèle la classification suivante due à Moltchanov :

1° *Pubertas Præcox :* Prématuration coordonnée du développement psychique, somatique et génital.

2° *Prématurité unilatérale :* comprenant :

a) *Développement psychique* et intellectuel précoce avec évolution physique et génitale normale.

b) *Macrogénitosomia Praecox de* Pellizzi : Prématuration génitale et somatique avec psychologie et développement intellectuel ayant gardé les caractères de l'âge correspondant.

c) *Hirsutisme* (Apert) ou syndrome génito-suprarénal de Gallais pour le sexe féminin.

Pour plus de commodité dans notre étude, nous emploierons indifféremment les mots de puberté précoce, Macrogénitosomie précoce, ou prématuration sexuelle, pour désigner le syndrome en général, nous réservant de préciser la forme clinique si cela est nécessaire.

Ainsi définie, nous devrions donner maintenant, une étiologie détaillée de la puberté précoce.

CHAPITRE II

Historique

Sans vouloir entreprendre un exposé historique inutile, il serait cependant intéressant de suivre, à travers les différentes observations et les nombreux auteurs qui se sont occupés de la puberté précoce, l'évolution des idées au point de vue de l'étiologie, et particulièrement celle du problème pathogénique.

Autant d'auteurs, autant de pathogénies, autant d'hypothèses; certes, ce court hitsorique en fait foi, mais il nous permettra de constater, comment les moyens d'investigation modernes peuvent jeter un jour nouveau sur des questions délicates, comment ils peuvent détruire des théories dûment acceptées et établies sans trop d'esprit critique, et par contre en faire renaître qui semblaient périmées.

Toute science qui veut avancer, se doit de constater d'abord les faits. Plus heureux, celui qui, à la lumière de ces travaux, peut en tirer des conclusions parfaitement établies sur un grand nombre d'observation.

Ayant en vue le double problème : de la part de l'épiphyse dans l'étologie de la puberté précoce et de la Macrogénitosomie, et de la Pathogénie de ce syndrome en général, il nous a été difficile de relever des observations cliniques complètes et exemptes de critique, force nous sera de nous contenter de ce matériel imparfait.

Pline dans son histoire naturelle décrit un enfant de deux ans ayant des caractères indéniables de puberté précoce, avec

une taille de 1 m. 40, une voix d'adulte, et mort à la suite de convulsions, et le range dans ces cas que les Grecs nommaient « extrapelos », tout en faisant un rapprochement entre la puberté précoce et une lésion cérébrale possible ; il ne semble pas que les Anciens, puis le Moyen-âge se soient particulièrement intéressés à la question.

Il est vrai que leurs moyens d'investigation étaient des plus réduits.

Si Descartes veut localiser les esprits animaux dans cette glande pinéale qui pour lui, est le siège même de l'âme, tout en notant comment un esprit absolu de son genre peut faire accepter à de nombreuses générations une idée que l'on semble accueillir comme un fait incriticable, alors qu'elle n'est que pure invention ; c'est seulement dans le journal des savants en 1685, que l'on peut recueillir quelques observations plus complètes, signalées par Duncan, d'Amsterdam.

Stalpart Van Der Wiel, décrit plus ou moins sommairement en 1758, trois observations de menstruations précoces.

Bertrand en 1764 parle d'une fillette pubère à l'âge de deux ans.

Buffon, dans son « Histoire Naturelle » parle ainsi d'un enfant des environs de Falaise : « Cet enfant qui semblait de grandeur normale à la naissance, grandit de 18 à 20 centimètres par an, de la première jusqu'à la sixième année, date à laquelle on put le considérer comme pubère ».

Zilber signale une fillette, née dans la Nouvelle-Hollande en 1829, et qui vint au monde ayant les seins parfaitement formés comme une fille de 14 ans ; elle fut réglée régulièrement à 3 ans, et mesurait 1 m. 15 à quatre ans.

En 1812, Naegèle, critique les différentes observations de menstruation précoce, pense que nombre d'entre elles ne sont que de simples hémorragies, sans cycle apparent, et sans un développement somatique correspondant.

Pour lui, les divers cas de puberté précoce que les récits rapportent, ne sont que le fruit d'une imagination populaire, ou dus à des médecins incompétents.

« Jamais, dit-il, le corps de la femme n'atteint avant la dixième année, un degré de développement suffisant pour

déterminer, dans l'appareil génital, un excès de vitalité et la neuvième année peut être considérée comme limite initiale de la maturité ».

Actuellement, la littérature en compte plus de 300 cas, parfaitement vérifiés cliniquement et souvent anatomiquement.

Citons un travail plus approfondi de KUSSMAUL, en 1862, sans déductions pathogéniques précises.

MECKEL, GEOFFROY, de St-Hilaire, A. FOERSTER consacrent une étude spéciale à ce syndrome dans leurs traités de Tératologie, et si GAUTIER en 1884, donne dans la « revue Médicale de la Suisse Romande » une classification des maturités précoces, elle est encore bien loin de l'étiologie actuelle.

Cependant il faut attendre 1895, pour rentrer dans une période ou l'étiologie se précise, ou de nombreux cas sont signalés, et ou plusieurs hypothèses pathogéniques vont naître.

Signalons qu'en 1756, William COOKE, rapporte le cas d'une grosse fille de 7 ans, présentant des poils sur le visage et les organes génitaux, avec une nette tendance à la virilisation, et qu'en 1802, BEVERN et ROMKILO, TILESIUS en 1803 parlent des rapports génitaux-surrénaux et découvrent une tumeur surrénale.

Pour plus de commodité, nous diviserons la suite de notre exposé historique en deux chapitres :

1° D'une part l'étude de la macrogénitosomie précoce et de son origine cérébrale ;

2° D'autre part la puberté précoce relevant des autres étiologies.

I. — MACROGÉNITOSOMIE PRÉCOCE ET LESIONS CEREBRALES

C'est en 1896, que GUTZEIT attira l'attention sur cette maladie, et l'auteur considérait que l'association d'une tumeur de l'épiphyse était essentielle.

Puis vinrent les publications de Heubner (1898), Ogle (1899), Holzhauer (1903), Frankl-Hochwart (1909). Chaque fois on découvrait à l'autopsie une tumeur de la glande Pinéale, ce qui permettait de songer à un lien pathogénique reliant cette glande et la précocité sexuelle.

A ce moment-là, Frankl-Hochwart écrivait : « Quand chez un jeune garçon, à un syndrome général d'hypertension intra-crânienne et à des signes locaux révélant une atteinte des tubercules quadrijumeaux, s'associe un développement anormal de la taille, une croissance anormale des poils, une obésité, un développement génital et sexuel prématuré avec parfois une précocité de l'intelligence, on peut penser à l'existence d'un tumeur de la pinéale, parfois à un tératôme ».

L'hypothèse suivant laquelle la prématuration sexuelle était due à un accroissement de la sécrétion épiphysaire, vit alors le jour.

Signalons que toutes ces observations parlaient de garçons et non de filles, et qu'avec le mot de « Tératome », Frankl-Hochwart, ouvrait déjà une voie vers la pathogénie endocrinienne des tératomes de Krabbe.

Par contre, Marburg en 1908, lançait la théorie de la sécrétion interne de l'épiphyse, inhibitrice du développement sexuel, et appuyée par l'expérimentation ; la thèse de l'hypopinéalisme était née. Elle devait être violemment critiquée.

Nous verrons par la suite de notre étude, que nous n'avons aucunément le droit de la rejeter.

Pellizzi, soutenant cette pathogénie, créait le terme de Macrogénitosomie précoce, propre au sexe masculin. Il devait par la suite donner son nom au syndrome.

Donc, pour Marburg et Pellizzi. « cette prématuration sexuelle était liée à une déficience fonctionnelle de l'épiphyse altérée ou détruite par un processus morbide et surtout par une néoplasie d'origine tératologique ou acquise.

Développant et élargissant sa vue générale des relations par lesquelles doit se rattacher l'évolution des gonades à la fonction épiphysaire, Marburg n'hésite pas à conclure que si l'hypopinéalisme crée la puberté précoce, l'hyperpinéalisme est responsable de l'infantilisme ».

Et Lhermitte dans son rapport à la société de Pédiatrie de Paris, le 20 décembre 1938, continue en ces termes :

« L'on sait toute la fortune qu'eut la théorie endocrinienne qui ne visait à rien de moins qu'à éclairer dans tous leurs replis les troubles du développement de l'appareil sexuel, et l'on n'a pas oublié les nombreuses expériences qui furent réalisées dans le but de démontrer l'existence de substances hormonales sécrétées par la glande pinéale ».

Cependant en 1914, Niccalai, cite le cas d'une fillette de 10 ans présentant à la fois un syndrome de Macrogénitosomie précoce et un syndrome neurologique de tumeur pinéale.

Si l'absence d'autopsie donnait peu de valeur à la conclusion anatomique de cette observation, elle n'en permettait pas moins de voir que la maladie pouvait aussi atteindre le sexe féminin.

Jusqu'en 1920, toutes les observations admettent comme étiologie des lésions épiphysaires.

Mais Pacaud, en 1921, se rapportant aux travaux de Camus et Roussy, pense que la Macrogénitosomie précoce serait due à l'irritation d'un centre infundibulo-tubérien hypothétique.

Dès 1922, les autopsies révèlent des lésions anatomiques de localisation diverses, avec une glande pinéale intacte.

Krabbe apporta une observation de syndrome de Pellizzi relevant d'un gliome siégeant entre la protubérance et le tuber cinéréum, et une épiphyse normale ; puis celle d'une fillette réglée à 8 ans, et qui était hydrocéphale depuis l'âge de 4 mois.

Il pense à une action sur les centres cérébraux qui peuvent exister au niveau du troisième ventricule.

Ces faits apportaient une notion nouvelle dans la pathogénie : la non-nécessité d'une altération de l'épiphyse.

« Cette notion, dit Lhermitte, devait être confirmée bientôt par les cas d'encéphalite épidémique dans lesquels on voyait apparaître une prématuration sexuelle évidente à l'exclusion de toute adultération épiphysiare ».

En 1928, Horrax et Bailey, en 1931 Globus et Silbert, rapportent des cas de tumeurs pinéales vérifiées anatomiquement chez des enfants impubères, et ne s'accompagnant d'aucun signe de puberté précoce ; sur sept observations de pinéa-

lomes, ces auteurs retiennent un seul fait dans lequel ils purent noter quelques signes minimes de prématuration sexuelle.

Schmaltz, puis Wieland, en 1928, découvrent deux tumeurs du troisième ventricule avec puberté précoce et la glande pinéale normale.

Lhermitte conclut lui-même en ces termes : « Il semblait séduisant de penser que peut-être, la macrogénitosomie précoce était à rapporter à une atteinte de l'appareil nerveux mésodiencéphalique (hypothalamique ou mamillo-tubérien) puisque chez certains sujets frappés de prématuration sexuelle, l'épiphyse demeurait normale à tout point de vue, tandis que la lésion cérébrale atteignait une région circonscrite du dispositif végétatif encéphalique ».

En 1938, Globus et Simon, font état d'une statistique ou sur 56 malades atteint de tumeur pinéale avant la puberté, 21 seulement présentaient des signes de précocité sexuelle et que, dans tous les cas, il y avait d'importantes lésions des tissus cérébraux voisins, par compression, hydrocéphalie ou infiltration néoplasique.

Ces auteurs pensent que si les tumeurs de l'épiphyse déterminent la puberté précoce, c'est par l'intermédiaire de lésions hypothalamiques.

En 1938, Lhermitte, reprenant l'observation d'Heuyer, Lhermitte et Mlle Vogt, concernant un garçon de 6 ans atteint de prématuration sexuelle due à un ependymogliome des tubercules mamillaires, cite des cas analogues de Miss Dorothée Russel et le Marquand, de Vickers et Tidowell, et conclut: « qu'une altération étroitement limitée à l'espace opto-pédonculaire et spécialement aux tubercules mamillaires peut-être la seule raison anatomique de l'éclosion du syndrome de Pellizzi ».

Il pense que ce syndrome peut se rencontrer également chez des sujets dont l'atteinte mamillo-tubérale est d'autre nature que néoplasique, et cite des cas d'encéphalite épidémique.

— Devait-on penser avec cet auteur que les anciennes hypothèses selon lesquelles l'exagération ou l'insuffisance de

la sécrétion épiphysaire serait à l'origine du syndrome de Pellizzi, devaient être définitivement abandonnées ?

— Devait-on dire brutalement avec lui « qu'il n'existe aucune corrélation directe entre l'altération de la pinéale et la prématuration sexuelle ?

— Devait-on rejetter avec lui la possibilité d'un retentissement fonctionnel sur l'hypophyse ?

Certes, si nous avons trouvé dans la littérature qu'un seul cas de puberté précoce avec une lésion anatomique vérifiée de l'hypophyse, il n'en reste pas moins, comme nous le verrons au chapitre de l'épiphyse, qu'il y a des liens neuro-endocriniens entre l'hypophyse et l'épiphyse comme l'a montré Roussy.

Sans être strict, nous admettrons la possibilité à peu près certaine d'une origine cérébrale de la puberté précoce, par perturbation des centres végétatifs mamillo-tubériens, mais nous ne dirons pas aves Lhermitte « que si l'on fait exception des observations rarissimes dans lesquelles l'origine de la précocité sexuelle peut-être attribuée à une néoplasie de la surrénale ou des gonades, ce syndrome est sous la dépendance d'une altération encéphalique et que celle-ci à son siège dans les centres végétatifs méso-diencéphaliques ».

Une telle opinion parait excessixe, les statistiques que nous produisons dans ce livre sont là pour le prouver.

En effet, depuis 1932 jusqu'à nos jours, des travaux scientifiques approfondis sur l'épiphyse, ont donné un regain d'actualité à cette étiologie.

Nous ne donnerons qu'un bref aperçu historique, nous réservant de traiter plus longuement cette question au chapitre de l'épiphyse, où nous envisagerons les résultats des expériences, les valeurs physiologiques et endocriniennes de la glande, les rapports épiphyse-hypophyse, autant de faits qui permettent d'éclairer la pathogénie de la puberté précoce d'origine cérébrale, en tout cas d'affirmer que la glande pinéale est vraisemblablement une glande à sécrétion interne.

Citons les remarquables travaux de J. Calvet, sur l'étude embryologique, physiologique et clinique de la glande pinéale (l'Epiphyse, 1935), ceux de Roussy et Mossinger sur les con-

nections épiphyso-hypophysaires, ceux de Malmejac, Parhon, Werner, Einhorn, Johnson et Lahr, Fleischmann et Goldhammer, Roux, Nadoleczny.

Et les publications encore plus récentes de Bimes, Knudd, Krabbe, Van Gehuchten, Monnier, Roudinesco et Huguet.

II. — Puberté précoce d'origine extracerebrale

Nous citerons simplement les noms des divers auteurs qui ont individualisé à côté des pubertés précoces cérébrales, un certain nombre de syndromes, chaque jour de mieux en mieux classés.

Il faut noter que c'est ici que nous trouverons les étiologies les plus précises et les moins propices aux critiques.

Les pubertés précoces d'origine ovarienne, surrénaliennes, testiculaire, et les pubertés précoces fonctionnelles, sont des réalités non discutées et dont le nombre de cas augmente sans cesse.

I. — En 1910 Gallais décrivait *le syndrome génitosurrénal*.

En 1920 Apert, individualise sous le nom « d'hirsutisme ou de syndrome cortico-surrénal » les syndromes d'hyperfonctionnement du cortex surrénal.

Les premières observations remontent à Cooke, Bevern 1802, Tilesius 1803, puis viennent celles de Dobbertin 1900, Riche 1907, Gaudier 1908, Lesne 1830, Walters 1934 ; nous en avons nous-même relevé près de 20 cas dans notre statistique. A côté de Gallais et Apert, il faut citer Uddenber, Novak, Reilly, Orth, Collett, Boularan, Young, Huguet, Thelander (1946), Karnaky.

II. — *Puberté précoce d'origine ovarienne :* Il faut remonter à Von Kahlden (1895) pour trouver la notion d'un « adénome folliculaire » avec la prématuration sexuelle.

Von Verdt, en 1914, fut le premier à créer le terme de « Granuloza-zelltumor ». Mais c'est des travaux fondamentaux de R. Meyer, s'étageant de 1919 à 1931, que date vraiment l'intérêt et l'intensification des recherches sur les tumeurs de la granulosa.

En 1934 furent mises en évidence la folliculinémie et la folliculinurie provoquées par ces tumeurs, et enfin en 1937 le point était fait par la thèse de Varangot.

Lull (1941), Bland et Goldstein (1935), Reuben et Manning (1923), Bing, Globus et Simon (1938), Gross (1940), Cornil et Schachter (1941), Le Lorier et Auclair (1943), Siegmund (1932), Mengert (1939), Kimmel (1947), publient des observations et des statistiques de valeur.

Enfin Huguet en 1942 et en 1948, apporte les dernières précisions sur les pubertés précoces en général et en particulier celles d'origine ovarienne.

III. — *Aux pubertés précoces par tumeurs de l'interstitielle testiculaire*, se rattachent les noms de Sacchi (1895), Priani (1923), Rowlands (1929), Stewart (1936) et Huguet (1948).

IV. — Il semble maintenant que la *puberté précoce fonctionnelle* ou essentielle, soit unanimement admise comme une entité indiscutable.

Au début, les auteurs étonnés de ne point trouver de lésions anatomiques chez ces enfants pourtant atteints de la prématuration sexuelle la plus pure, pensèrent à des tumeurs glandulaires microscopiques.

Actuellement nous pensons qu'un disfonctionnement des interéactions hormono-glandulaires et hormono-hormonales, est à la base de ces troubles.

Il faut noter en outre que cette étiologie est de loin la plus fréquente. Bing, Globus et Simon, sur 414 cas de puberté précoce chez la fillette, en comptent 310 sans cause apparente.

Novak, Binet, Uddenberg, de Sèze et Houdart, Léri et Leconte, Chaschinsky et Jerschow, Escomel, Freed (1948), Nathanson et Aub et M^lle^ Feydit dans sa thèse, s'occupèrent

plus particulièrement de ce syndrome qui est d'acquisition relativement récente.

V. — Enfin en marge de cette puberté précoce fonctionnelle, deux nouveaux syndromes plus récents, semblent encore chercher leur place nosologique.

— D'une part la puberté précoce avec « nanisme brachymélique et acromicrie » sur laquelle Decourt a insisté ; l'amoindrissement de la taille est dû essentiellement au raccourcissement des membres, avec petite taille des extrémités.

— D'autre part la puberté précoce et le syndrome d'Albright, beaucoup plus fréquent que le précédent, bien étudié par Albright en 1937 et Mondor en 1938, associent d'une façon constante :

Une puberté précoce chez la fille ;
Des pigmentations cutanées ;
Une ostéite fibro-géodique.

Ce chapitre nous aura permis, en dehors de la connaissance des principaux travaux, de faire un schéma général de l'étiologie de la puberté précoce, et nous aura montré combien il est encore difficile, malgré un nombre important d'observations d'éclaircir le problème pathogénique qui reste encore en grande partie dans le domaine de l'hypothèse.

CHAPITRE III

Observation

Cette observation inédite est due à l'obligeance de M. le Professeur JEAN CALVET

Le jeune R. I..., âgé de 5 ans se présente à notre consultation pour troubles de la voix, la famille ayant constaté que celle-ci devenait plus rude, plus basse, plus mâle, parallèlement à un développement statural des plus rapide.

Les antécédents familiaux ne révèlent rien d'anormal, le petit malade ayant un frère de 6 ans parfaitement constitué.

Notre enfant pesait 4 kg. 500 à la naissance, où ne fut noté aucune anomalie des organes génitaux.

Au dixième jour la mère remarqua un écoulement blanchâtre par la verge, analogue à du blanc d'œuf et qui ne devait pas se reproduire par la suite.

Nous relevons une rougeole à 2 ans et demi.

A l'âge de 3 ans, à la suite de coliques abdominales violentes, fréquentes et s'accompagnant d'érections sans éjaculation et de débâcle urinaire, l'enfant est amené à la consultation du Professeur CAUBET où l'on diagnostique une cryptorchidie (les testicules ne sont pas perçus dans le canal inguinal, ni à la palpation des fosses iliaques) et l'on fut frappé par l'aspect anormal de l'enfant qui présentait déjà une pilosité pubienne importante, et qui mesurait 1 m. 04 et pesait 18 kg.

Notre examen fournit les données suivantes :

FIGURE 1

FIGURE 2

Cet enfant de 5 ans paraît beaucoup plus grand que son âge (fig. 1).

Nous sommes d'emblée frappés par une pilosité pubienne très importante, plutôt de type féminin. Au niveau des aisselles nous ne trouvons pas trace de poils, mais ceux-ci se montrent déjà au niveau des joues, du menton, de la lèvre supérieu sous la forme d'un fin duvet annonçant une barbe et une moustache naissantes.

Le teint est mat, légèrement mélanodermique.

Si la palpation des bourses montre l'absence de testicules, par contre la verge a les dimensions et le volume d'une verge d'adulte (fig. 2).

La musculature est très développée et harmonieuse, en particulier au niveau des membres inférieurs, des pectoraux, des deltoïdes et des membres supérieurs où les mains présentent un aspect capitonné et épaissi notamment la main droite qui est cyanosée et froide.

L'enfant a une voix grave et basse, presque caverneuse.

Les mensurations suivantes furent pratiquées :

— hauteur : 1 m. 26.
— écartement des bras : 1 m. 23.
— périmètre céphalique : 0 m. 53.
— périmètre thoracique : 0 m. 65.
— périmètre abdominal : 0 m. 65.
— grand trochanter-plante du pied : 0 m. 65.
— acromion-extrémité du bras : 0 m. 50.
— poids : 32 kg.
— longueur de la verge : 9 cm. 5.

L'appareil respiratoire ne révèle rien d'anormal.

Par contre à côté d'une auscultation négative, l'appareil cardio-vasculaire montre une tension artérielle d'adulte : 14-9,5. Le pouls oscille entre 86 et 90.

Quelques troubles digestifs : soif, légère boulimie, tendance à la constipation.

Le foie est normal, la rate est percutable mais non palpable.

L'examen neuro-psychiatrique s'avère entièrement négatif. Il n'y a pas de perturbation sur l'intellect, bien au contraire l'enfant semble avancé sur son âge.

Il n'y a pas de troubles moteurs ou sensitifs. Il faut noter cependant quelques troubles vaso-moteurs sous forme d'un faciès un peu bouffi, et d'une légère infiltration au niveau des membres inférieurs avec cyanose.

Aucuns signes d'hypertension intra-crânienne.

L'examen oculaire n'a relevé aucune paralysie, vision normale, pas de stase papillaire.

L'examen O.R.L. montre un larynx évolué largement ouvert avec une épiglotte élargie du type adulte indiquant que la mue s'est produite, ce qui explique sa voix grave.

Les examens de laboratoire ont apporté les données suivantes :

— Examen d'urines :

ph : 5,6 ; acidité apparente : 0,74 p. 1.000 ; NH^3 : 0,352 p. 1.000 ; Urée : 17,03 p. 1.000 ; chlorures : 9,06 p. 1.000 ; glucose : néant ; albumine : 20 cg p. 1.000 ; urobiline : néant ; sang : néant ; coefficient de Maillard : 3,66.

— Numération globulaire :

globures rouges : 4.500.000 ;
globules blancs : 14.500 ;
hémoglobine : 100 %.

— Formule sanguine :

polynucléaires neutrophiles : 55 % ;
basophiles : 2 % ;
éosino : 4 % ;
Lymphocytes : 23 % ;
moyen mono : 6 % ;
grand-mononucléaires : 10 %.

Temps de saignement : 5 minutes.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Réserve alcaline : 58,5 ; glycémie : 1,65.

Calcium total : 140.

B.W., négatif ; Kahn douteux ; Mein. douteux.

Ces réactions pratiquées à nouveau après réactivation se sont montrées négatives, ainsi que chez la mère.

La mesure du métabolisme basal montra une augmentation de 19 % (55 au lieu de 46).

Les radiographies du poignet et main (fig. 3), du coude et du genou mirent en évidence une ossification avancée, correspondant à celle d'un enfant de 14 ans. Voici les comptes-rendus radiographiques :

Coude : l'ossification est très avancée. Sur une vue de face on remarque que l'union entre l'âme osseuse et le massif condylo-trochléen est en voie de réalisation ; la région épitrochléenne est presque complètement ossifiée ; le point épicondylien est soudé à l'épiphyse.

Par contre, la cupule radiale n'est pas unie au corps de l'os et il existe encore des zones cartilagineuses dans la région olécrânienne, surtout visibles de profil.

En somme, ce coude paraît appartenir à un squelette de 13 à 14 ans normal.

Genou : l'extrémité inférieure du fémur est bien ossifiée et le cartilage de conjugaison, quoique bien visible, présente par endroit des travées osseuses.

De même pour l'extrémité supérieure du tibia, la tête du péroné est encore nettement séparée de son corps. La rotule est complètement ossifiée.

En somme, tant sur la radiographie de face que de profil, il semble que l'on ait à faire à un squelette d'enfant de 12 à 14 ans environ, en se basant sur les tableaux d'Albert Weil.

Poignet et main (voir fig. 3).

Il n'a pas été pratiqué à ce moment-là des dosages hormonaux.

Le syndrome suivit ainsi son cours, sans autres signes que les signes cliniques d'une puberté précoce de plus en plus accentuée.

Entre temps l'enfant fut opéré et les testicules abaissés.

Cependant à l'âge de 11 ans, à la suite de troubles visuels et de céphalées, le malade subit un autre examen, qui permet à la fois de mettre en évidence les phénomènes récemment apparus et de noter l'évolution de son développement somatique et génital.

En effet au mois d'avril 1942, alors que l'enfant poursuivait normalement ses études, brusquement il se plaint de

voir moins bien ses cahiers, éprouve de la difficulté à écrire, et note des brouillards oculaires.

L'examen est facilité par la compréhension du petit malade qui se montre sensible, curieux et affectueux.

Cet enfant de 11 ans a l'apect physique d'un jeune homme de 18 ans de petite taille ; remarquablement musclé et principalement au niveau du thorax et des membres supérieurs.

Les membres inférieurs sont courts, trapus et couverts de poils abondants.

FIGURE 3

Radiographie du poignet et de la main.

Les Epiphyses radiale et cubitale sont à un stade d'ossification avancé correspondant à celui du squelette normal de la 14me année.

De même pour les osselets du carpe. Par contre les métacarpiens et les phalanges paraissent appartenir à un enfant de 12 ans environ.

La soudure de l'extrémité basale avec le corps du 1er métacarpien, par exemple, ne s'étant pas encore effectuée.

Son cou est large et épais ; son faciès est réfléchi, beaucoup plus vieux que son âge.

Sa verge est celle d'un adulte, et la toison pubienne particulièrement fournie. De plus les poils ont poussé au niveau des aisselles, et sont nombreux sur le menton et les joues. La moustache est nettement dessinée.

Les mains sont épaisses et fortes, cyanosées, les pieds longs et larges.

Enfin il faut noter une mélanodermie, sous forme de nombreuses taches pigmentaires planes, de la dimension d'un pois à une pièce de 50 cm. et localisée uniquement au côté gauche, surtout sur l'épaule, puis le bras, le flanc et la cuisse.

On procède à de nouvelles mensurations :

Taille : 1 m. 47.

Tour de tête : 57 cm.

Acromion-extrémité du bras : 67 cm.

Epine pubienne-malléole externe : 74 cm.

Périmètre thoracique : 78 cm.

Ecartement des bras : 1 m. 27.

Tour de mollet : 32 cm. et demi.

Tour de cuisse : 44 cm. (à 13 cm. au-dessus de la rotule).

Longueur de la verge : 11 cm. et demi.

Poids : 54 kg.

L'examen du système nerveux ne met pas en évidence de troubles réflexes, mais une légère paralysie faciale droite, et si la force musculaire est en général parfaitement conservée, il y a une certaine maladresse de la main droite, à l'exclusion de tout phénomène sensitif.

Les épreuves statiques montrent une tendance à la chute à droite ; l'épreuve de Babinsky Weil est négative.

L'examen labyrinthique révèle : l'absence de nystagmus spontané, une légère déviation à droite dans l'épreuve des bras tendus.

Epreuve calorique (Barany). Modification de Kobrok :

	OG	OD
Durée apparition :	30 sec.	98 sec.
Durée nystagmus :	39 sec.	110 sec.

Épreuves Rotatoires :

Laby. droit : 20 sec.

Laby. gauche : 28 sec.

Examen de l'Audition :	OD	OG
Montre air :	0,5	0,80
Montre os :	+++	+++
	T.M.F.	T.M.F.

Diapasons	OD	OG
WEBER	≺≪	
Rinne	—	+
16 V. D.	—	+
24 V. D.	—	+
32 V. D.	+	+
128 V. D.	+	+
435 V. D.	+	+
C. 4-2048 ou LA^3	+—20 sec.	+—30 sec.
F. 4-2660+	+	+

GALTON+

SÉLÉ avec 128 VD+

Voix haute :

Voix chuchotée :

Ex. à l'odiomètre du Dr SCHWAETZ

SCHWABACH vertex : 17 sec.

mastoïde : 18 sec.

L'examen du pharynx et du larynx ne relève pas de paralysie.

Dosages hormonaux :

1° *Hormone Gonadotrope :* Technique ASCHEIM-ZONDECK: négatif.

2° *Hormone testiculaire :* Technique de GALLAGHER : 5 à 25 U.S. par jour.

Au mois de juin, une asthénie intellectuelle et physique apparaît, les céphalées d'abord intermittentes, deviennent tenaces. La vue faiblit petit à petit.

Dans la nuit du 5 juillet, l'enfant présente une recrudes-

cence des céphalées et des vomissements cérébraux apparaissent.

On note une échymose conjonctivale gauche et une légère stase de la papille bilatérale.

Le 9 juillet la vision baisse brusquement, la céphalée frontale s'accentue, des sifflements et des bourdonnements sont perçus par le malade, ainsi qu'un écoulement sanguin intermittent par la narine gauche.

La radiographie du crâne montre une légère disjonction des sutures, quelques impressions digitiformes. Selle turcique normale. Ce n'est pas un crâne d'hydrocéphale.

La ventriculographie se révèle entièrement normale, les ventricules parfaitement visibles, non déformés et non dilatés.

Devant les signes importants d'hypertension crânienne et de cécité on pratique quelques jours plus tard une lame susoptique.

L'enfant devait mourir des suites opératoires.

Il ne fut pas autopsié ; seule l'épiphyse fut prélevée.

Le Professeur C. Bimes, pratiqua l'examen histologique de l'épiphyse prélevée en cours d'intervention.

Voici le compte rendu du diagnostic histologique :

« Epiphyse normale d'enfant

L'épiphyse prélevée a été explorée sur coupes totales sériées. Il n'existe ni lésions tumorales, ni lésions inflammatoires.

Les seules particularités dignes de retenir l'attention sont d'ordre purement histologique.

L'architecture générale de l'organe est normale. Il est limité par une mince capsule fibreuse, que revêt la pie-mère, et d'où émanent des cloisons conjonctivovasculaires grêles divisant le parenchyme épiphysaire en alvéoles plus ou moins nettement individualises.

Les cellules parenchymateuses ont très fréquemment un caractère franchement *épithélial* : ce sont des éléments souvent volumineux, polyédriques, avec quelques rares et courtes expansions, possédant un cytoplasme abondant et chromophile.

Les cellules présentant un caractère typiquement glial sont peu nombreuses.

Les éléments cellulaires sont enrobés dans un feutrage névroglique peu abondant, sauf en quelques points où ils constituent de petites plages mal circonscrites, où les cellules ont disparu.

Ce feutrage devient toutefois abondant vers la base de l'organe et on observe à ce niveau quelques neurones multipolaires.

Enfin on rencontre dans toute l'étendue de l'organe, d'assez nombreux calcosphérites, toujours de très petite taille, assez régulièrement ronds ; leur diamètre oscille entre 2 et 3 μ ; on observe jamais le dépôt de ces concrétions calcaires à l'intérieur du cytoplasma des cellules épiphysaires, mais par contre, il apparaît fréquemment que ce dépôt s'effectue dans la cavité d'un capillaire.

Le prélèvement a intéressé partiellement les plexus choroïdes du troisième ventricule : leur structure est normale. Pas de réaction méningée de nature inflammatoire.

En conclusion, les caractères histologiques de cette épiphyse, permettent seulement de dire qu'elle a été prélevée sur un sujet en bas âge ».

Dans quelle étiologie devions-nous ranger notre observation ?

Après avoir nous-même repris, remanié et étudié cette observation, il nous était bien difficile d'affirmer une étiologie exempte de critique.

Trois hypothèses étaient possibles :

1) La macrogénitosomie précoce ayant débuté immédiatement après la rougeole, on pourrait penser à une encéphalite rougeoleuse lésant les centres sexuels cérébraux.

2) La présence de taches mélanodermiques localisées au côté gauche et l'association à la puberté précoce, nous ont attiré vers le syndrome d'Albright. Les dosages hormonaux et la cryptorchidie étaient en faveur d'un tel syndrome, mais son

extrême rareté chez le garçon, et l'absence de radiographie osseuses pratiquées à l'âge de 11 ans, ne pouvant mettre en évidence une ostéite fibro-géodique, cette dernière étiologie paraissait bien problématique.

3) Enfin, devant les signes d'hypertension cranienne, et certains signes neurologiques, on pouvait penser à une tumeur cérébrale. L'épiphyse étant intacte, l'acte opératoire n'ayant décelé aucune tumeur, le diagnostic reposait sur l'autopsie. Elle ne fut pas pratiquée.

Cependant compte tenu des signes cliniques, nous rangeons ce cas, dans les pubertés précoces d'origine cérébrale, probablement par tumeur dont le siège ne peut être présumé.

CHAPITRE IV

Statistiques

A l'aide des observations que nous avons relevées et étudiées, nous avons établi diverses statistiques.

Elles n'ont pas la prétention d'apporter une contribution importante à l'étude de la puberté précoce, car souvent les publications sont incomplètes et imprécises.

Il est difficile, avec un matériel déficient,, d'apporter des conclusions de valeur.

Nous étudierons successivement :

1. Les différentes étiologies comparées de la puberté précoce.
2. La puberté précoce et le sexe.
3. La puberté précoce et l'âge.
4. Les pubertés précoces contrôlées par les autopsies et les dosages hormonaux.
5. La grossesse dans les pubertés précoces.

I. — Les différentes étiologies comparées de la puberté précoce.

Nous avons relevé 163 cas de puberté précoce répartis ainsi entre les différentes étiologies :

I. — *Puberté précoce extra-cérébrale.*

Tumeurs de l'ovaire : 20 cas.
Tumeurs surrénaliennes : 19 cas.
Tumeurs de l'interstitielle testiculaire : 5 cas.

Tumeurs du Médiastin (Thymus) : 1 cas.
Tératome androgène présacré : 1 cas.
Puberté précoce fonctionnelle ou essentielle : 23 cas.
Puberté précoce héréditaire : 2 cas.
Puberté précoce et syndrôme d'Albright : 11 cas.
Puberté précoce et maladie de Recklinghausen : 3 cas.
Puberté précoce et nanisme Brachymélique : 2 cas.

II. — *Puberté précoce d'origine cérébrale.*

Tumeurs de l'épiphyse : 19 cas.
Tumeurs de la région hypothalmique (plancher du 3e ventricule, Tuber, région opto-chiasmatique et espace inter-mamillaire) : 21 cas.
Tumeurs des corps mamillaires : 3 cas.
Puberté précoce d'origine hydro-céphalique pure : 7 cas.
Tumeurs de l'hypophyse : 5 cas.
Puberté précoce par encéphalites, méningites et encéphalopathies chroniques : 14 cas.
Puberté précoce et traumatismes craniens : 2 cas.
Puberté précoce avec tumeurs cérébrales non vérifiées : 5 cas.

Par ordre de fréquence :

Puberté précoce fonctionnelle : 14,3 %.
Tumeurs hypothalamiques : 13,1 %.
Tumeurs ovariennes : 12,5 %.
Tumeurs de l'épiphyse et surrénaliennes : 11,8 %.
Puberté précoce par encéphalites et encéphalopathies chroniques : 8 %.
Syndrome d'Albright :: 6,8 %.
Puberté précoce par hydrocéphalie pure : 4,,3 %.
Tumeurs de l'hypophyse : 3,,1 %.
Tumeurs des corps mamillaires : 1,8 %.

Ces pourcentages concordent avec ceux des différents auteurs pour les cinq premières étiologies, mais il faut noter

la fréquence du syndrome d'Albright associé à la puberté précoce (6,8 %) et de la puberté précoce par hydrocéphalie pure (4,3 %).

II. — La puberté précoce et le sexe

Cette statistique sur 82 cas de macrogétosomie précoce note : 45 garçons pour 37 filles, répartis ainsi :

I. — *Puberté précoce extra-cérébrale :*

Tumeurs surrénaliennes : garçons, 1 cas; filles : 7 cas.
Tumeurs du médiastin : garçon, 1 cas.
Tératome présacré : garçon, 1 cas.
Puberté fonctionnelle ou essentielle : garçons, 4 cas; filles, 12 cas.
Puberté précoce héréditaire : filles, 2 cas; garçon, 0 cas.
Syndrome d'Albrigth : garçon, 0 cas; filles : 4 cas.
Puberté précoce et maladie de Recklinhausen : garçon, 1 cas.

II. — *Puberté précoce d'origine cérébrale :*

Tumeur de l'épiphyse : garçons, 10 cas; filles, 2 cas.
Tumeurs de la région hypothalmique : garçons, 11 cas; filles,, 5 cas.
Tumeurs des corps mamillaires : garçons, 3 cas; fille, 0 cas.
Pubertés précoces d'origine hydrocéphalique pure : garçons, 2 cas; filles 3 cas.
Pubertés précoces par encéphalites infectieuses, méningites et encéphalites chroniques : garçons, 8 cas; filles, 3 cas.

Cette statistique montre que :

— Dans les pubertés précoces extra-cérébrales : les filles

sont plus atteintes que les garçons : filles, 25 cas (75 %); garçons, 8 cas (25 %).

— Dans les pubertés précoces d'origine cérébrale : les garçons sont plus atteints que les filles : garçons, 34 cas (72 %); filles, ,13 cas (28 %).

III. — La puberté précoce et l'age

Nos statistiques portent sur 83 cas de puberté précoce, soit : 46 filles et 37 garçons répartis ainsi :

I. — *Puberté précoce extra-cérébrale :*

Tumeurs de l'ovaire, ans : 0,6-2-3-4-4-4-5-6-6 -6-11.

Tumeurs surrénaliennes : garçons, ans : 6; filles, ans : 0,8-1-4-5-8.

Tumeurs de l'interstitielle testiculaire, ans : 4-5, 5-6-8-9.

Puberté précoce fonctionnelle ou essentielle : garçons, ans : 3-13 ; filles : 0,8-1,3-2-2-2-3-3-3 -3,5-3,5-4-4,5-6-10.

Syndrome d'Albrigth : filles ans : 0,9-6-7-11.

Puberté précoce et maladie de Recklinghausen : garçons, ans : 13.

Puberté précoce et nanisme brachymélique : filles, ans : 8.

II. — *Puberté précoce d'origine cérébrale* :

Tumeurs de l'éphyse : garçons, ans : 5-5,5-8-9-9-9-10-11; filles, ans : 9.

Tumeurs de la région hypothalamique : garçons, ans : 0,5-1-4-6-6-7-8-10-13;
filles ans : 1,7-4-7-8-8.

Tumeurs des corps mamillaires : garçons, ans : 0,7-1-4,

Puberté précoce par hydrocéphalie pure : garçons, ans : 11; filles, ans : 6-8-10.

Pubertés précoces par encéphalites, méningites et encéphalopathies chroniques : garçons, âge : 2-3-11-11; filles, âge : 6,5-7.

En résumé :

Age moyen : garçons : 7 ans; filles : 4 ans et demi.

Puberté précoce extra-cérébrale : âge moyen : garçons, 7 ans; filles, 4 ans.

Puberté précoce d'origine cérébrale : âge moyen : garçons, 6 ans et demi; filles 6 ans et demi.

IV. — Les pubertés précoces controlées par les autopsies, l'histologie et les dosages hormonaux

1) Nous n'avons relevé que 35 cas de dosages hormonaux complets. La recherche des hormones sexuelles est loin d'être pratiquée systématiquement.

2) *Autopsies et examens histologiques.*

Nous avons relevé 33 cas d'autopsie avec compte rendu complet et examens histologiques corrects.

En ce qui concerne plus particulièrement la *glande pinéale* nous avons noté : 2 gliomes et 5 tératomes.

V. — La grossesse dans les pubertés précoces

En dehors des observations célèbres comme celle de Lina Medina, nous avons relevé les 4 cas suivants

— fille réglée à 4 ans, enceinte à 8, enfant viable (Puech).

— fille réglée à 2 ans, enceinte à 9, enfant viable (Kraus).

— fille réglée à 10 ans, enceinte à 11, enfant viable (Wehefritz).

— fille réglée à 2 ans, enceinte à 8, enfant viable (Bleumenbach).

CHAPITRE V

Puberté normale

LA PHYSIOLOGIE ET L'HORMONOLOGIE DE LA PUBERTE NORMALE PEUVENT-ELLES ECLAIRER LA PATHOGENIE DE LA PREMATURATION SEXUELLE ?

Nous ne ferons pas ici l'étude somatique de la puberté avec ses stades cliniques successifs, mais nous envisagerons uniquement sa base qui est essentiellement endocrinienne.

En effet, c'est par un jeu harmonieux et toujours identique des diverses hormones ovariennes et hypophysaires que s'accomplit l'ensemble des transformations chez l'enfant impubère, ces transformations pouvant être caractérisées par trois éléments principaux :

— la maturation des caractères sexuels primaires.
— l'apparition des caractères sexuels secondaires.
— l'apparition de la menstruation et de l'ovulation.

D'un côté un système hormonal dont nous connaissons certains chaînons, de l'autre les tissus prêts à subir des modifications.

D'emblée on ne peut que souligner l'importance des interréactions hormonales d'une part et la réceptivité différente des tissus d'autre part.

Les travaux récents de l'endocrinologie génitale ont permis de mettre en évidence, la sécrétion par l'ovaire de la folliculine et de la progestérone, de même que la sécrétion par le lobe antérieur de l'hypophyse, de deux facteurs gonadotropes.

— La gonado-stimuline A, de maturation folliculaire ;
— La gonado-stimule B, de lutéinisation.

Folliculine et ovaire

Les œstrogènes sont responsables de l'apparition des caractères pubertaires.

— L'injection de folliculine à des souris femelles impubères détermine l'apparition d'un cycle œstral.

— Les œstrogènes injectés à des animaux impubères ovariectomisés, provoquent l'œstrus de façon constante, ce qui montre que le déclanchement de l'œstrus est le résultat de l'action directe de la folliculine sur l'utérus et non d'une excitation de l'ovaire.

— L'injection de folliculine à des animaux mâles castrés détermine l'apparition de caractères sexuels secondaires féminins.

— C'est à l'augmentation de folliculine circulante qu'il faut attribuer la maturation des caractères sexuels primaires et l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Ceci implique donc d'une part un certain taux d'hormones, d'autre part la possibilité de réponse de certains tissus.

Il est intéressant de noter que le taux hormonal semble jouer à première vue un rôle considérable; en effet si la puberté normale apparait à une époque de la vie assez peu variable (de 10 à 13 ans) et si l'on constate alors une sorte de seuil dans la quantité d'hormone nécessaire à l'éclosion des caractères sexuels, il faut noter que des taux très importants, par exemple ceux dus à des folliculomes ovariens sont capables de déterminer au niveau des tissus une réponse beaucoup plus précoce (9 mois dans un cas de Lull, 14 mois, 18 mois, 22 mois dans d'autres observations).

Mais il ne faut pas non plus oublier que dans de nombreux cas de puberté précoce, sans aucune lésions anatomiques, les dosages hormonaux se sont révélés normaux, ce qui laisse entrevoir la possibilité : soit d'un disfonctionne-

ment hormonal sans perturbation des taux, soit la possibilité d'un disfonctionnement hormono-tissulaire.

Au cours de la puberté normale, c'est en quantités peu à peu croissantes, qu'au cours du développement, les œstrogènes sont mis en circulation. Les dosages pratiqués dans les urines montrent une augmentation progressive de l'excrétion des œstrogènes avec l'âge.

Nathanson et Aub, en 1943, rapportant des titrages hormonaux pratiqués chez 104 sujets normaux, garçons et filles, montrent chez ces derniers les résultats suivants :

— Les œstrogènes augmentent (parrallèlement aux androgènes) de 6 à 10 ans. 6 ans : 9 U.I. par jour; 8 ans : 20 U.I.

— Puis les œstrogènes montrent une nette augmentation (plus rapide que celle des androgènes).

A 11 ans : ils atteignent 76 U.I.

Un an et demi avant l'apparition des premières règles, un cycle d'excrétion d'œstrogène à dose croissante s'installe chez la fillette, pour atteindre progressivement les chiffres moyens de la femme normale qui sont de 200 à 500 U.I. une semaine avant les règles.

Il semble donc que la puberté soit précédée d'ébauches de cycles de plus en plus importants, jusqu'à un taux de folliculinémie nécessaire à son déclanchement.

Mais les œstrogènes à eux seuls ne peuvent déterminer qu'une puberté incomplète. Ils provoquent certes des modifications physiques et des menstruations, mais celles-ci sont incomplètes, dépourvues d'ovulation, qui réclame pour se produire l'intervention des hormones hypophysaires.

Mais si ces menstruations incomplètes ne vont pas jusqu'à l'ovulation, elles donnent cependant une production continue de folliculine qui détermine l'évolution pubérale, bien avant les premières règles.

Hypophyse et hormones gonadotropes

Le rôle du lobe antérieur de l'hypophyse et de ses gonado-stimulines à été prouvé par de nombreuses expériences,

et on ne peut parler des hormones gonadotropes sans citer les noms d'Ascheim et Zondeck, Smith et Engle :

— L'implantation d'hypophyse ou l'injection d'extraits hypophysaires provoquent l'activité ovarienne et la puberté chez des animaux impubères, ce fait permettant le dosage des hormones gonadotropes.

Fait capital, cette puberté voit alors apparaître la maturation folliculaire et l'ovulation.

— Les hormones gonadotropes sont au nombre de deux :

— le facteur A ou gonado-stimuline A, qui entrerait en jeu le premier et provoquerait la maturation folliculaire et par suite l'augmentation de la sécrétion folliculinique de l'ovaire;

— le facteur B, réglant l'évolution du corps jaune et la sécrétion de la lutéine, n'entrerait en jeu qu'au moment de l'établissement du premier cycle.

L'hypophyse ne sécrétant les hormones gonadotropes qu'à partir d'un âge déterminé, on peut penser que le déclanchement de la puberté est en rapport direct avec l'apparition de ces hormones dans la circulation.

En fait les gonado-stimulines, n'apparaissent qu'à partir d'un taux suffisant d'œstrogènes et sont sécrétées beaucoup plus tôt.

En effet, si l'on implante à un animal impubère un fragment d'hypophyse d'un autre animal impubère, on provoque puberté prématurée et ovulation.

Il semble donc que le taux d'hormones gonadotropes joue directement en tant que quantité, et il est évident que les rapports interhormonaux, œstrogènes-hormones gonadotropes sont aussi importants mais nous les ignorons totalement.

« Donc l'hypophyse contient déjà l'hormone avant la puberté ».

Ainsi l'ovaire est incapable de répondre à l'action du facteur A avant un certain âge.

« L'enfant ne pouvant réagir précocement à sa propre gonado-stimuline. » (Rivoire).

Et si la puberté apparaît à un âge fixe, c'est que la sécrétion hypophysaire, d'abord faible, augmente dans la période précédant la puberté.

Catchopole et Greulich, en 1940, dosant l'excrétion urinaire d'hormone gonadotrope chez des enfants prépubères, note que les doses sont très variables. Il y aurait trois stades successifs :

— Avant toute puberté il y a très peu d'hormones dans les urines : moins de 2 U.S. par jour, avec des variations de 3 à 7.

— Ensuite, une période intermédiaire : les doses variant entre 3 et 10 U.S.

— Puis en se rapprochant de la puberté, les doses augmentent en fréquence et en quantité, dépassant 20 U.S. par jour.

Avec D'Œlsnitz, dans sa thèse, nous schématiserons ainsi le jeu hormonal chez l'enfant jusqu'à l'éclosion de la puberté :

« 1. — Avant la puberté, production de faibles quantités de gonado-stimuline A par l'hypophyse et d'œstrogènes par les follicules primordiaux de la couche ovigène de l'ovaire.

» 2. — Dans la période prépubertaire, le facteur A, augmentant dans la circulation, stimule la croissance des follicules. La folliculine augmente et provoque l'apparition des caractères sexuels secondaires.

» 3. — Lorsque la folliculine atteint 150 à 200 U.I. par jours dans les urines, elle provoque une prolifération de l'endomètre.

» La sécrétion de la gonado-stimuline B est déclanchée, provoque la rupture du follicule et l'ovulation.

» Le corps jaune apparaît, sécrétant la progestérone, préparant la nidation de l'œuf. Si celui-ci n'est pas fécondé, le taux de progestérone augmentant, la sécrétion de gonado-

stimuline A reprend, la muqueuse utérine tombe; ce sont les premières règles et l'apparition du premier cycle. »

L'ordre des phénomènes peut se résumer ainsi :

1. — Gonado-stimuline A + folliculine = maturation sexuelle et transformation de l'endomètre.

2. Un certain taux de folliculine provoque la sécrétion de gonado-stimuline B = ovulation — corps jaune — progestérone — fécondation ou règles.

3. Un certain taux de progestérone provoque la sécrétion de gonadostimuline A = le cycle recommence et le taux de la folliculine augmente à nouveau.

Rivoire résume le deuxième phénomène en ces termes :

« Il est probable que la gonadostimuline B, et partant la menstruation, n'apparaissent que lorsque le développement progressif des follicules de Graaf a permis le passage dans le sang d'un taux de folliculine suffisant pour déclencher les modifications fonctionnelles de l'hypophyse aboutissant à la sécrétion de l'hormone lutéinisante.

» Il est donc inutile de faire intervenir l'action d'un centre sexuel mésocéphalique pour expliquer ce phénomène purement endocrinien ».

Est-ce à dire, que la puberté est uniquement dirigée par un jeu hormonal, dont nous pouvons mesurer les variations? Ce serait évidemment trop facile.

Des centres sexuels hypothalamiques ont été découverts, et jouent probablement un rôle important dans le déclenchement de la puberté. Nous les étudierons dans le chapitre réservé à l'épiphyse. De plus cette dernière glande a-t-elle un rôle frénateur sur l'hypophyse ; ou agit-elle directement sur les organes génitaux par une sécrétion hormonale ? De toute manière il semble bien que des rapports neuroendocriniens existent entre l'hypophyse et l'épiphyse.

Novak, frappé par le jeu conjugué des deux facteurs : la sécrétion ovarienne et la réponse sélective de certains tissus et organes, à l'âge critique de 12-14 ans, ne se satisfait pas

de l'explication purement endocrinienne qui lui paraît superficielle.

« Ce n'est pas, écrit-il, parce que la force de motivation immédiate, dans la physiologie de la reproduction, vient du système endocrinien, c'est-à-dire avant tout des ovaires et de l'hypophyse, qu'il joue forcément un grand rôle dans certains aspects plus fondamentaux de la différenciation sexuelle.

» Comment expliquer l'effet sélectif de ces hormones sur certains tissus et organes, souvent fort éloignés les uns des autres, tels que les organes génitaux, la poitrine, la région axillaire et le larynx, sinon par un plan sexuel sous-jacent et préétabli, inné dans le mécanisme humain et ayant sa source dans les chromosomes eux-mêmes ? »

Et il conclut en donnant pour seule explication possible l'hypothèse que « le facteur sous-jacent de la transformation pubérale caractéristique à un certain âge émane de certains gènes, bien que nous ne sachions absolument rien quant au mécanisme en cause.

» La puberté peut être avancée ou retardée par telle endocrinopathie comme par tel facteur anormal du gène ».

Que retiendrons-nous de ces différents exposés ? Ces notions hormonales permettent-elles, associées à la notion des centres génitaux, un élargissement de la pathogénie de la puberté précoce ? Il semble que ce dernier point de vue soit réalisable, et nous le discuterons plus loin.

En fait les notions suivantes semblent acquises :

I. — L'existence d'un jeu hormonal établi entre l'hypophyse et les glandes génitales, président à l'éclosion de la puberté.

Ces faits vérifiés chez la fillette, ne le sont pas encore, ou très imparfaitement chez le garçon.

En effet nos connaissances sur les hormones génitales de l'homme sont beaucoup moins complètes que sur les hormones génitales de la femme. L'action hormonale du testicule ou de ses extraits est triple :

a) action de croissance sur les organes génitaux annexes chez les animaux impubères.

b) action sur la production, la vitalité et la mobilité des spermatozoïdes.

c) action déterminante des caractères sexuels secondaires, particulièrement facile à mettre en évidence chez les gallinacées.

La constitution de l'hormone mâle ou Androstérone est très proche de celle de la folliculine et de la lutéine.

Il est à noter que, de même que l'on trouve dans l'urine de l'homme des hormones œstrogènes, on peut caractériser dans l'urine de la femme l'Androstérone.

Il est vraisemblable d'ailleurs qu'il n'y a pas qu'une, mais plusieurs hormones génitales masculines.

2° L'hypophyse sécrétant deux hormones génitales : les gonadostimulines A et B.

L'ovaire sécrétant : la Folliculine et la Progestérone, le testicule : l'Androstérone.

Le taux de ces hormones augmentant progressivement jusqu'à la puberté, date à laquelle elles s'agencent en un cycle invariable par la suite.

3° L'apparition des caractères sexuels semble directement liés à ce jeu hormonal, permettant de penser à des intéréactions hormono-tissulaires importantes.

4° La possibilité de centres cérébraux en relation avec l'hypophyse, dont le lobe antérieur semble jouer un rôle régulateur dans le jeu hormonal, comme l'hypothalamus semble jouer le rôle régulateur des centres génitaux.

Certaines sont plus problématiques :

1° Le rôle des autres glandes endocrines dans le déclenchement de la puberté.

2° Le support génétique est-il effectif dans sa production ?

3° Les interéactions hormono-tissulaires nous sont inconnues, et nous ne pouvons constater que des modifications de tissus et d'organes en rapport avec des taux fixes d'hormones génitales.

4° La possibilité d'existence d'autres hormones génitales : en particulier le rôle de l'épiphyse.

5° Le problème de la croissance anatomique et de l'ossification des cartilages, en rapport avec une hormone de croissance sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse (hormone somatotrope de Simonnet), est loin d'être résolue.

Beaucoup moins affirmatifs, nous ne pouvons dire si cette croissance est due vraiment à une hormone particulière et spéciale, ou si elle est le fait de la réponse tissulaire osseuse et musculaire, aux hormones gonadotropes, ovariennes ou testiculaires.

Des faits pathologiques, tels le Gigantisme ou le Nanisme sont en faveur de la première hypothèse, mais les dosages hormonaux effectués dans la puberté normale, ne permettent pas encore de résoudre le problème.

Pour Huguet, « la Physiologie de la croissance normale met en jeu au moins l'Antehypophyse, la Thyroïde, les gonades, sans doutes la surrénale et un centre tubérien aux liaisons neuro-endocriniennes multiples ».

Soulignant la rareté des lésions hypophysaires, dans les cas de puberté précoce, il pense que l'hypophyse ne joue qu'un rôle restreint et que le centre tubérien doit la suppléer.

De même pour lui le rôle normal de l'Epiphyse dans la croissance, qu'il soit direct, accélérateur, indirect ou inhibiteur, paraît douteux.

Cependant l'hypothèse de l'effet direct a été reprise par Martin et Davis (1940), Fischer (1943), Thieblot (1945) et Berblinger (1943).

Les androgènes et à un plus faible degré les œstrogènes, sont d'abord accélérateurs de la croissance osseuse, puis théoriquement inhibiteurs par soudure épiphysaire prématurée.

Enfin Huguet pense que le rôle dans la croissance staturale de la Surrénale est assez obscur, les notions expérimentales étant fragmentaires. Cependant de nombreux porteurs de cortico-surrénalomes sont macrosomes.

6° Le changement psychique qui s'effectue au moment de

la puberté est-il en rapport avec le nouveau équilibre hormonal ?

Il existe sûrement des interéactions entre le cortex et les centres cérébraux et par l'intermédiaire de ceux-ci, on peut penser qu'il y a une sorte de balancement entre les différentes hormones et cortex.

En conclusion, l'étude de la puberté normale, nous permettra de donner une place de première importance aux perturbations hormonales dans la production de la puberté précoce.

Elle ouvre la voie vers l'étude précise des dosages hormonaux, actuellement certes très difficile à réaliser ; nous nous sommes efforcés de relever le petit nombre d'observations de prématuration sexuelle ou les dosages hormonaux avaient été correctement effectués, et nous les avons comparés.

Enfin signalons que chez la fillette, le P. H. des sécrétions vaginales, les variations épithéliales vaginales et endométriales sont en correspondance directe avec le taux de Folliculine.

C'est donc la possibilité de réactions biologiques de valeur:

— biopsies,

— mesure du P.H. vaginal,

— étude de la flore de Doderleim,

qui ne sont encore que d'un faible appoint dans l'étude générale hormonale, mais qui pratiquées systématiquement avec les dosages, permettrons peut-être de progresser dans l'éclaircissement du problème pathogénique.

CHAPITRE VI

Dosages hormonaux au cours des pubertés précoces

Ce chapitre, que nous devons à HUGUET, dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale, permet de poser les bases du problème hormonal.

Nous nous efforcerons dans le peu d'observations que nous avons recueilli, de comparer les dosages hormonaux dans les différentes étiologies.

Les dosages publiés sont encore trop peu nombreux, les cas trop variés et les méthodes employées de précision trop inégale pour qu'on puisse tirer de la comparaison des résultats, des conclusions sur la physiopathologie de la puberté précoce.

Mais on peut déjà attribuer à certains résultats une valeur de premier ordre dans le diagnostic positif ou l'élimination quasi certains de telle ou telle lésion causale, le dosage des 17 cétostéroïdes, quoique moins précieux pour le diagnostic des pubertés précoces que pour celui des virilismes apporte cependant un élément supplémentaire à la discussion.

I. — *Pubertés précoces masculines.*

Chez les garçons, le dosage des androgènes (en pratique celui des 17 cétostéroïdes), résout avec une probabilité satisfaisante la question de l'origine surrénale.

En effet la surrénale est (et surtout le devient facilement dans les cas pathologiques), une source d'Androgène bien plus importante que le testicule.

Comme pouvaient le faire prévoir les chiffres élevés obtenus avec les urines de femmes castrées ou ménopausées.

Mais en cas d'hypersécrétion testiculaire probable (puberté

précoce masculine par exemple), une simple hyperplasie du cortex surrénal apporte une quantité de 17 cétostéroïdes tellement plus considérable, qu'elle permet de séparer cette « puberté hyper-corticale » de toutes les autres formes du syndrome.

Ainsi, aux surrénales normales correspondant des chiffres normaux (moins de 4 mmg. avant 7 ans, de 3 à 7 mmg de 7-9 ans, de 5 à 10 mmg. avant 12 ans), ou des valeurs à peine augmentées, comparables à celles de l'adulte (au-dessous de 20 mmg. en général).

Mais si la puberté précoce est due à un hyperfonctionnement cortico-surrénal, les 17 cétostéroïdes s'élèvent de 20 à 300 mmg. par jour.

— Ainsi le petit malade de Burrows (1947), à 18 mois excrétait de 11 à 18 mmg. par 24 heures, chiffre qui tomba à 5 mmg. après résection d'une surrénale hyperplasique.

— Le malade n° 26 de Luft, à 8 ans, excrétait 140 mmg. d'Androgène par jour (c'était un porteur de cancer cortico-surrénal), tandis que le malade n° 27 à l'âge de deux ans, atteignait 40 mmg. d'androgénurie quotidienne (hyperplasie-surrénale).

L'opinion courante que les valeurs les plus élevées appartiennent aux tumeurs malignes (Patterson) est combattue par Hain, qui pense que l'hyperplasie corticale simple peut atteindre des chiffres aussi élevés.

— En tout cas un taux de cétostéroïdes égal au plus à celui de l'adulte permet d'éliminer l'étiologie surrénale : c'est ainsi que dans le cas de Weinberger et Grant (tumeur hypothalamique), l'androgénurie était celle d'un adulte normal.

Il est à noter que la folliculine peut-être éliminée en quantité notable par ces petits malades, tel celui de Luft (cas n° 25) qui excrétait 20 unités internationales par jour.

La gonadotrophinurie chez les garçons n'a de valeur diagnostique que si elle est très élevée, signe probable d'hypertension intra-crânienne (Kraus).

II. — *Pubertés Précoces Féminines.*

Hain conseille de doser d'abord la folliculine, puis les gonadotrophines, enfin les 17 cétostéroïdes urinaires.

En effet, schématiquement, les grosses folliculinuries appartiennent aux tumeurs de la « granulosa » ovarienne, les gonadotrophinuries massives aux cancers ovariens et aux hypertensions intracrâniennes, les 17 cétostéroïdes élevés aux hypercorticalismes surrénaux, cause rare de précocité féminine transitoire aux débuts de leur évolution.

1° *Folliculinurie.* — Rappelons : que 1 unité souris (U.S.) = 1/3 à 1/5 d'unité Rat (U.R.) = 5 unités internationales environ (5 U.I.) ; que la folliculinurie de la fillette pubère est proche de celle de la femme adulte, soit constamment plus de 25 U.S. par litre (test-souris positif avec l'extrait de 40 cm3 d'urine) et atteint 100 et même 300 U.S. à certains moments du cycle.

La folliculinurie des tumeurs de la granulosa atteint généralement 300 U.S., et peut aller jusqu'à 17.000 U.S. par litre (Palmer), celle des pubertés précoces non ovariennes se tient au voisinage des chiffres normaux de l'adulte.

2° *Gonadotrophinurie.* — Les méthodes de dosage pratiquées ne donnent qu'une indication de probabilité, une orientation du diagnostic.

Le test d'Ascheim-Zondek sur la souris (test de gonadotrophinurie B) est exceptionnellement positif avec la technique courante (injection fractionnée de 2 cm. 3 à 3 cm. 3 d'urine). Ce test est positif à 3 cm. 3 dans le cas de cancer ovarien (plus de 300 U.S. de prolan B par litre).

Il est parfois positif avec 5 cm. 3 (200 U.S. environ) dans certains cas de tumeurs cérébrales avec hypertension intracrânienne.

Les méthodes plus précises comportent une précipitation spéciale des gonadotrophines urinaires.

Hain préconise le remplacement de l'alcool éthylique (qui

ne répond qu'au dessus de 20 U.S.) par la précipitation à l'acide tungstique, sensible jusqu'à 2 U.S.

La gonadotrophinurie est normalement nulle avant 8 ans; de 2 à 18 US.. de 8 à 11 ans ; de 14 à 28 U.S. après 11 ans (Hain).

En dehors des cas ci-dessus, la plupart des pubertés précoces excrètent des quantités de gonado-trophines anormales pour leur âge, mais normal pour leur degré de développement sexuel (16 U. S. dans le cas n° 1 de Hain. Ovaire à follicules multiples).

Il semble donc que les méthodes courantes qui permettent d'apprécier les gonadotrophinuries massives de plus de 100 ou 200 U. S. sont suffisantes dans l'examen d'une puberté précoce pour soupçonner ou au contraire éliminer certaines lésions causales de pronostic sévère.

3° *Androgénurie.* — Le dosage des 17 cétostéroïdes ne trouve guère d'application pratique dans les pubertés précoces de la fillette, si l'on excepte quelques cas de virilisme avec précocité sexuelle vraie simultanée.

Or ceux-ci sont d'origine surrénale (hyperplasie simple ou cancer de la corticale) et provoquent des éliminations d'Androgènes élevées.

Le taux normal est le même chez la petite fille que chez le petit garçon : 1 mgr. à 4 mgr. 5 avant 7 ans, 3 à 7 mgr. de 7 à 9 ans, mais n'augmentent guère pendant le stade prépubéral chez la fille, au contraire de ce qui se passe chez le garçon (chiffres de Natahanson, Towne et Aub, un peu plus élevés que ceux de Butler (1940) et Koch (1942).

Les pubertés précoces surrénales révèlent habituellement des taux très élevés de 17 cétostéroïdes (6 sur 7 des filles virilisées de Hain excrétaient plus de 300 mgr. par 24 heures sans que pour cet auteur ce taux permette un pronostic).

— Chez les très jeunes fillettes, un taux beaucoup moins élevé garde une certaine valeur diagnostic : la petite malade n° 2 de Genitis et Bronstein, à 4 ans, éliminait 18 mgr. de 17 cétostéroïdes, avec un adénome cortico-surrénal qui se traduisait par une hypertrophie staturale, une pillosité pu-

bienne, un léger masculinisme, malgré des ovaires plus développés que ne comportait l'âge.

— Les pubertés précoces non surrénales présentent souvent une légère hyperandrogénie, sans doute par hypersécrétion réactionnelle d'hormone corticotrope (Hain) : ainsi dans le cas de puberté précoce de cause inconnue de Venning et Browne (1947), les 17 cétostéroïdes étaient modérément élevés, tandis que les « corticoïdes glycogéniques » étaient normaux.

(Signalons que Venning et Browne ont trouvé ces derniers nettement élevés dans des cas de syndrome d'Albright).

Dans le cas de Weinberger et Grant (1941), (tumeur de l'hypothalamus), les androgènes urinaires étaient ceux d'un adulte. On voit que chez la fille le dosage de 17 cétostéroïdes n'offre pas de grand intérêt diagnostic, l'origine surrénale des pubertés précoces avec virilisme étant pratiquement certaine. Car les autres virilismes de la fillette n'offrent pas de signes d'activité ovarienne, même passagers.

4° *Prégnandiolurie :* Les dosages du Prégnandiol urinaire ne fournissent jusqu'ici aucun repère diagnostic stable, car ce produit d'excrétion paraît aussi bien augmenté par les troubles surrénaux que par les troubles ovariens.

— Le taux normal est de 2 à 10 mgr. par jour, 40 à 50 mgr. par cycle, avec pour un même sujet, de fortes oscillations quotidiennes, qui ôtent de leur valeur aux dosages isolés.

— Les pubertés précoces d'origine ovarienne excrètent des taux voisins de ceux de l'adulte, en même temps que des quantités importantes de folliculine ; mais les fillettes atteintes de pseudo-précocité sexuelle d'origine surrénale peuvent excréter des doses aussi élevées de prégnandiol sans folliculinurie.

Ainsi la petite malade n° 2 de Genitis et Bronstein présentait une prégnandiolurie quotidienne de 10 mgr. et une absence de folliculinurie avec un hypercorticalisme vérifié opératoirement.

A côté des dosages hormonaux, il serait utile de pratiquer systématiquement les recherches suivantes ;

— Numération globulaire et taux de l'hémoglobine.
— Etude de la lame sanguine.
— Examen complet du sang :
cholestérol,
Azote non protéïque. Créatinine,
Calcium, phosphore,
Acide ascorbique, Glycémie,
Hyperglycémie provoquée.
— Créatinine urinaire.

Sans oublier l'étude du métabolisme basal et des réactions syphilitiques.

— Quand nous possèderons un nombre important d'observations munies de toutes ces données biologiques, peut-être alors seulement pourrons-nous obtenir des points de comparaison suffisants pour avancer dans le problème étiologique.

DEUXIÈME PARTIE

DEUXIEME PARTIE

Pubertés précoces d'origine extra-cérébrale

L'étude des perturbations hormonales permet-elle une conception Pathogénique de ces différents syndromes ?

Limitation du sujet :

Nous étudierons dans ce chapitre :

1° Les Pubertés précoces dues à un disfonctionnement hormono-tissulaire par lésions anatomiques des glandes endocrines :

a) Les tumeurs de l'ovaire,
b) Les tumeurs surrénaliennes,
c) Les tumeurs de l'intersticielle testiculaire,
d) Les autres tumeurs glandulaires.

2° Les Pubertés précoces dues à un disfonctionnement des interéactions hormono- glandulaires et hormono-hormonales sans lésions anatomiques glandulaires :

a) La puberté précoce fonctionnelle ou essentielle,
b) La puberté précoce héréditaire,
c) Enfin deux syndromes que nous rangeons dans cette rubrique, en attendant une véritable étiologie.

1° La puberté précoce et le syndrome d'Albright,

2° La puberté précoce et le nanisme brachymélique.

Mais sans entreprendre une étude clinique et étiologique détaillée, nous nous bornerons à noter les dosages dans le peu d'observations complètes que nous avons pu relever et de schématiser la pathogénie dans chaque cas.

1

PUBERTES PRECOCES DUES A UN DISFONCTIONNEMENT HORMONO-TISSULAIRE PAR LESIONS ANATOMIQUES DES GLANDES ENDOCRINES

CHAPITRE PREMIER

Puberté précoce et tumeurs de l'ovaire

Le fait intéressant est ici que la lésion responsable est une tumeur de l'ovaire à fonction endocrine, l'hormone sécrétée par la tumeur elle-même étant la cause provocatrice de la précocité sexuelle.

Les véritables connaissances sur ce sujet datent de l'époque où fut découverte l'existence des tumeurs de la granulosa de l'ovaire, tumeur à fonction œstrogènes, les cellules tumorales sécrétant de la folliculine en quantité importante.

Si Gautier, citant 39 cas de mentruation apparues :

— dans 50 % entre 1-11 mois.

— dans 50 % entre 12 mois et 5 ans, affirme que : « le pouvoir de produire des hormones féminines n'est pas limité aux porteurs de cancers à cellules granuleuses, mais, peut s'étendre à presque tous les cancers de l'ovaire » ; les faits nouveaux, en particulier les statistiques et l'étiologie permettent de voir que les tumeurs ovariennes liées à la puberté précoce sont dans 90 % des cas des tumeurs de la granulosa, qui réalisent un syndrome « d'hyperfolliculinisation ».

« En pratique, un syndrome de puberté précoce qui s'accompagne d'un gros ovaire et d'hyperfolliculinémie est certainement une tumeur de la granulosa ».

Signalons que si les tumeurs de l'ovaire peuvent réaliser le syndrome de macrogénitosomie précoce, souvent, c'est d'une prématuration sexuelle dont il faut parler, le développement somatique n'étant pas exagéré (« Puberté isolée »

de KUSSMAUL), ces fillettes étant de véritables « femmes en miniature ».

Nous proposons la classification suivante des tumeurs de l'ovaire :

1° *Tumeurs de l'ovaire s'accompagnant toujours* de Puberté précoce :

Elles rentrent dans l'ordre des véritables tumeurs endocrines, de celles qui se présentent accompagnées de troubles hormonaux et que les Allemands ont appelées : « Funktionstumoren » « NOVAK ».

— elles donnent toutes un syndrome d'hyperfolliculinisme.

a) kystes folliculaires,

b) Tumeurs de la granulosa, ou Folliculomes pour les auteurs Français, Granulosazell-tumor pour les Américains et Allemands,

c) Tumeurs de la Thèque Interne.

En réalité nous retiendrons seulement les tumeurs de la granulosa comme cause de puberté précoce et dans 100 % des cas chez la fille impubère.

2° *Tumeurs de l'ovaire ne s'accompagnant que rarement* de puberté précoce chez la fillette impubère :

A) *Tumeurs Solides:*

a) Tumeurs d'origine *conjonctive :*

Seul le sarcôme peut donner la puberté précoce (1/4 des tumeurs de l'ovaire chez la fillette prépubère pour DELANNOY et DEMAREZ.

La statistique de FRANK (1932) relève comme cause de puberté précoce :

18 sarcomes, 6 carcinomes, 3 tératomes, 2 chorioépithéliomas.

b) Tumeurs *épithéliales :*

1° Les carcinomes.

2° Les chorio-épithéliomes :

seuls les choro-épithéliomes primitifs chez la fillette prépubère, et qui s'accompagnent toujours des réactions biologiques de la grossesse.

3° Séminomes : ou « Carcinoma Puellarum » de R. Meyer ayant pour particularités :

— Les modifications des caractères sexuels secondaires du type masculin.

— La prolanurie A étant suffisante pour déterminer une réaction faiblement positive.

4° Hypernephromes : très rares.

c) Tumeurs *embryonnaires*. Tératomes.

Delannoy-Demarrez a relevé sept fois sur 36 observations, plusieurs éléments du syndrome de puberté précoce.

B) *Tumeurs Liquides :*

Kystes de l'ovaire : Surtout dans la période prépubertère et pubertère, 1/3 des cas avant 5 ans.

Arguments hormonaux.

On constate de façon constante, une élimination nettement exagérée de folliculine dans les urines.

Les quantités de folliculine éliminées dépassent de beaucoup les chiffres normaux d'une femme adulte.

C'est aussi un critère distinctif avec les autres formes de puberté précoce et notamment avec le type constitutionnel ou fonctionnel.

Mais il faut l'avouer, les dosages hormonaux sont peu nombreux.

Le cas le plus démonstratif est celui de Gross où la folliculine était de 17.500 U.I. par 24 heures avant l'intervention et tomba 50 U.I. les jours qui la suivirent.

Elle était de 48 U.I. 6 mois après l'opération.

Parallèlement les caractères sexuels rétrocédèrent.

Mannheimer eut un Ascheim-Zondek négatif.

Bland et Golstein également, mais le taux de folliculine

est important dans les urines avant l'intervention, puis disparaît après. Elle reparut dans le sang et dans les urines, en même temps que la réaction d'Ascheim-Zondek devenait positive, lors d'une récidive sur l'ovaire restant. Et redevient négative 15 jours après une deuxième intervention.

Au cours de kystes folliculaires, la folliculine est également augmentée :

— Mengert signale 1000 U rat par litre chez une fille de 4 ans avant l'intervention.

— Lull cite une enfant de 1 an avec kystes folliculaires et les dosages suivants :

— œstrogènes dans le sérum : 6 à 9 U.S. par 100 cc.
— œstrogènes dans les urines : 66 U.S. par 24 h.
— hormones gonadotropes, non décelables dans le sérum et les urines.

Six mois après l'intervention :

— œstrogène dans le sérum, non décelables.
— œstrogènes dans les urines de 24 h. : non décelables.
— hormones gonadotropes : non décelables.

Cet auteur cite un autre cas de kyste folliculaire où les dosages furent négatifs.

Kimmel, en 1947, cite le cas d'une fillette de 4 ans atteinte d'un kyste folliculaire, dont la quantité de Prégnandiol urinaire était égale à celle des premiers mois de la grossesse (31 mg. de glucuronate de Prégnandiol), et celui d'une enfant de 25 mois avec 30 U.I. d'œstrogènes dans les urines, sans augmentation des 17 cétostéroïdes. Un mois après l'opération, le taux d'œstrogènes était revenu normal.

— Cornil et Schachter en 1941, signalent que dans un cas de tumeur de la granulosa, la réaction de Friedmann et Brouha pratiquée après l'intervention, était négative.

— Le Lorier et Auclair en 1943 apportent les dosages suivants, pratiqués deux jours après l'intervention pour une tumeur de la granulosa chez une fillette réglée à 9 ans :

— hormone gonadotrope : moins de 10 U.S. par litre.
— folliculine : 300 U.S par litre.

— Sigmund en 1932, a trouvé 30.000 à 60.000 unités d'hor-

mones gonadotropes par litre chez une fillette de 6 ans atteinte d'un tératome de l'ovaire.

— Rouquié, en 1945, présentant l'observation d'une enfant de 3 ans atteinte d'un tumeur de la granulosa, ne donne pas des dosages hormonaux, mais l'histologie montrant une muqueuse vaginale avec un épithélium épaissi, la mesure du P.H. vaginal étant de 5 avant l'intervention et de 8,5 après celle-ci, on se trouvait en présence d'un syndrome d'hyperfolliculinisme.

— Pahl, chez une fillette de 9 ans a noté une réaction d'Ascheim-Zondek nettement positive avant l'intervention, faiblement positive après cette dernière, et négative 4 mois après.

Il semble donc que la recherche :

— de la folliculine sanguine,

— de la follicule urinaire,

— des facteurs gonadotrotrophiques dans les humeurs,

— le diagnostic cyto-hormonal par biopsie de l'endomètre, « la coexistence de l'hyperplasie de l'endomètre avec une tumeur de la granulosa constitue donc une preuve décisive de l'activité hormonale de ce néoplasme.

L'identité avec le syndrome expérimental est complète et, fait démonstratif, cette hyperplasie disparaît lorsque la tumeur est enlevée. Elle peut se développer à nouveau lors d'une récidive ou d'une métastase. La contre expérience confirme ici l'expérience » (Varangot),

— le prélèvement de la muqueuse vaginale,

— la mesure du P.H. vaginal,

— la recherche des bacilles de Doderleim dont Chappaz dit : « Ce test n'a pas la prétention de vouloir chiffrer en unité les hormones circulantes. Il répond fidèlement à la question : y a-t-il au moment de son étude, peu, beaucoup ou pas du tout d'œstrogène dans l'organisme d'une femme ?».

Soient autant d'examens nécessaires pour un diagnostic précis.

Il n'y a pas une autre étiologie dans la puberté précoce, où les dosages hormonaux prennent une place plus importante.

En effet dans les tumeurs de la granulosa, la puberté pré-

coce est directement liée à la production exagérée de folliculine, et si dans les autres tumeurs de l'ovaire, les dosages hormonaux ne donnent encore que des résultats incertains, il faut penser que la plupart des pubertés précoces relevant de tumeurs ovariennes sont dues à des tumeurs de la granulosa.

Nous concluons avec VARANGOT, en disant : « Le diagnostic de sarcome de l'ovaire ne doit être accepté actuellement que sous bénéfice d'inventaire du syndrome clinique. Beaucoup de ces « sarcomes à cellules rondes », nombre de ces « carcinomes médullaires » ou « alvéolaires » devaient être des tumeurs de la granulosa ».

Le travail méticuleux, augmente le nombre des tumeurs de la granulosa au détriment des autres néoplasies.

— « Le syndrome de puberté précoce associé à une tumeur ovarienne doit faire penser avant tout à une tumeur de la ganulosa », c'est-à-dire toute la valeur des dosages hormonaux.

CHAPITRE II

Puberté précoce et tumeurs surrénaliennes

I. — *Chez la fillette* :

Il ne s'agit pas en réalité d'une véritable puberté précoce, car il manque plusieurs éléments du syndrome, en particulier: la Menstruation.

Ces syndromes d'hyperfonctionnement du cortex surrénal (tumeurs ou hyperplasies de la glande, groupées sous le nom « d'hypernéphromes), ont été individualisés 1920 par Apert sous le nom de « hyrsutisme ou syndrome cortico-surrénal ».

Nous résumerons sa classification des formes cliniques suivant la date d'apparition de l'hyperfonctionnement glandulaire.

1° Survenu pendant la période embryonnaire, l'hypernéphrome provoquera un pseudo-hermaphrodisme gynandroïde, réunissant à la fois une Macrogénitosomie et une gynandrie.

2° A la période fœtale le tableau est à peu près semblable : clitoris volumineux, ovaires et utérus atrophiés, hypertrichose, mais moins marquée, et il n'y a jamais d'hésitation sur le sexe.

3° L'hyperfonctionnement surrénal survenant dans l'enfance, avant la puberté donne le tableau suivant :

— Une accélération de la croissance,
— Des troubles du système pileux, hypertrichose,
— Des modifications inconstantes du tissu adipeux,
— Une augmentation de volume des organes génitaux externes prédominant au clitoris,
— Une transformation générale dans le sens masculin.

Gallais propose de diviser le syndrome génito-surrénal en:

— Pseudo-hermaphrodisme,
— Virilisme.

« Il s'agit d'une Macrogenitosomie avec hypertrichose généralisée où la menstruation est inhabituelle, les changements prématurés surtout hétéro-sexuels (hirsutisme, hypertrophie clitoridienne, développement musculaire) » NOVAK.

Il n'y a donc pas vraiment puberté, mais plutôt « une perturbation de la croissance avec certains traits particuliers ». UDDENBERG.

Cependant il faut noter qu'il existe des formes rares, où la tendance féminisante se manifeste par menstruation et développement mammaire.

2° *Chez le garçon :*

Les tumeurs cortico-surrénales peuvent réaliser les syndromes suivants :

a) Macrogénitosomie précoce pure.
b) Un virilisme, associant à une hypertrichose prononcée,
— soit un développement exhubérant des organes génitaux,
— soit au contraire un hypogénitalisme,
— associant en plus parfois une adiposité généralisée.
c) Une hypertrichose, un développement musculaire exagéré, et un hyper-génitalisme, sans une augmentation staturale notable, réalisant « l'enfant hercule ».

De toute manière, la nature histologique de la tumeur relève :

— soit d'hyperplasie simple,
— soit d'adénomes,
— soit de tumeurs malignes du cortex surrénal.

Signalons que l'on a publié plusieurs cas de syndrome génito-surrénal, avec des tumeurs surrénales abhérantes, notamment situées dans les ligaments larges ; ces faits rendent compte de la valeur hormonale d'une telle tumeur,

Arguments hormonaux.

Pour expliquer la pathogénie de ces pubertés précoces et l'origine du « facteur virilisant », nous rejetterons l'hypothèse de Krabbe qui attribuait le syndrome à la persistance de cellules mâles dans le cortex surrénal et nous accepterons la réalité d'un facteur proprement cortico-surrénal d'ordre hormonal.

On a mis en évidence dans le cortex surrénal de nombreuses substances hormonales, en dehors de la Désoxycorticostérone, elle-même très voisine de la progestérone.

On a pu extraire des urines de femmes atteintes de tumeurs cortico-surrénales, des quantités notables d'androgènes dont la Transdéhydroandrostérone et l'adrénostérone.

— Une parenté très étroite unit ces substances aux hormones sexuelles.

Il est vraisemblable que le facteur hormonal en cause soit la conséquence :

— soit d'un hyperfonctionnement avec hypersécrétion d'une hormone particulière, mise en évidence dans le cortex surrénal en 1938, par Pottenger et Simonsen sous le nom de « facteur stimulant masculin et inhibiteur féminin » ou facteur S.S.

— soit d'un disfonctionnement avec déviation du métabolisme des stérols corticaux, en raison de leur parenté avec les hormones sexuelles, dans le sens de composés à activité sexuelle mâle.

C'est cette dernière idée que nous retiendrons, la surrénale est en effet une source d'androgène bien plus importante que le testicule.

Aussi bien dans les pubertés précoces féminines, que masculines, le taux des 17 cétostéroïdes semble nettement augmenté.

Les taux hormonaux d'androgènes sont les suivants :

— 1 mgr. 5-4 mgr. avant 7 ans,
— 3-7 mgr, de 7 à 9 ans,
— de 5 à 10 mgr. avant12 ans.

Mais alors que chez la fillette le taux n'augmente guère

pendant le stade prépubéral, chez le garçon il subit un accroissement important.

Le nombre d'observations avec dosages est encore trop limité, pour nous permettre une conclusion.

Il semble que la puberté précoce due à un hyperfonctionnement surrénal, s'accompagne d'un taux de 17 cétostéroïdes supérieur à 50 mgr et allant jusqu'à 300 mgr. par jour.

— Burrows en 1947, cite le cas d'un garçon de 18 mois qui produisait 18 à 20 mgr. par jour, chiffre qui régressa à 5 mgr. après l'opération.

- - Un enfant de 8 ans porteur d'un cancer cortico-surrénal excrétait 140 mgr. d'Androgène par jour (Luft).

— Un autre malade de deux ans, atteint d'une simple hyperplasie surrénale, avait une andogénénurie quotidienne de 40 mgr. (Luft).

— Hain cite 6 filles atteintes de virilisme, excrétant plus de 300 mgr. par 24 heures.

La petite malade de Genitis et Brownstein, âgée de 4 ans, éliminait 18 mgr de 17 cétostéroïdes, avec un adénome cortico-surrénalien.

En résumé on peut affirmer qu'un taux élevé d'Androgènes est en faveur d'une tumeur cortico-surrénale.

En effet, si, par exemple, dans certaines tumeurs hypothalamiques avec puberté précoce, dans certains cas de puberté fonctionnelle, ou dans les syndromes d'Albright on a trouvé un taux élevé de 17 cétostéroïdes, il ne dépassera jamais celui d'un adulte normal.

Il semble que dans ces cas, cette légère hyperandrogénie soit le résultat d'une hypersécrétion réactionnelle d'hormone corticotrope.

— Les dosages des autres hormones génitales, montrent parfois chez le garçon, une augmentation notable de la folliculine au cours des syndromes génitaux surrénaux : le malade de Luft excrétait 20 U.I. par jour.

(La gonadotrophinurie est rarement augmentée).

Enfin chez la fillette, le prégnandiol urinaire est nettement augmenté par les troubles surrénaux, le taux de folliculine

dans les urines restant normal, alors que dans les pubertés précoces d'origine ovarienne, les taux de prégnandiol et de folliculine sont tous les deux exagérés.

— Genitis et Bronstein présentent un malade atteint d'hypercorticalisme, avec une prégnandiolurie quotidienne de 10 mgr et une absence de folliculinurie.

Karnaky cite les dosages suivants chez une fillette de 4 ans et 11 mois :

1° Sodium Praegnandiol :

— avant l'opération : 122 mmgr. par jour.

— après l'opération : 19 mmgr.

2° les 17 cétostéroïdes :

— avant l'opération : 29 i-u par jour.

— après l'opération : 18 i-u.

3° Oestrogènes : 5 à 54 U.R. par 24 h.

4° Hormones Gonadotropes : 5 à 7,5 U.R. par 24 h.

Ainsi, encore, dans l'étiologie surrénalienne, les dosages hormonaux prennent une place de première importance, pour le diagnostic, et en particulier les 17 cétostéroïdes.

CHAPITRE III

A. - Les Tumeurs de l'interstitielle testiculaire

On ne connaît guère que 4 ou 5 cas dans la littérature médicale, de tumeur de l'interstitielle testiculaire et de puberté précoce. (Sacchi (1895), Priani (1923), Rowlands (1929), Stewart (1936).

Dans aucun cas il n'a été procédé à des dosages hormonaux.

Il aurait été particulièrement intéressant d'étudier les taux d'androgène, pour pouvoir les comparer à ceux des syndromes corticaux-surrénaux.

Huguet affirme qu'un taux très élevé de 17 cétostéroïdes est plutôt en faveur d'une tumeur cortico-surrénale, alors que les tumeurs testiculaires s'accompagnent de taux nettement moins élevé.

On ne peut dire dans ce cas, si la puberté précoce est ici directement liée à une augmentation des hormones mâles, car les hormones hypophysaires ont pu jouer dans la genèse même de la néo-formation testiculaire un rôle décisif, en effet c'est la gonadostimuline B qui développe la glande interstitielle.

Cependant « les suites de l'extirpation chirurgicale consistant dans une rétrocédation des caractères sexuels primaires et secondaires, peuvent apporter la preuve décisive d'une action humorale ou morphogène d'ordre général, qui doit être attribuée à l'action sécrétoire de la glande endocrine qui est l'interstitielle du testicule ».

B. — *Puberté précoce et tumeurs des autres glandes*

Endocrines

Nous n'avons pas relevé de puberté précoce liée à des tumeurs de la thyroïde.

Dans deux cas de Macrogénitosomie, nous avons noté la présence de diabète sucré.

Enfin Weber, en 1944, publie l'observation d'un garçon atteint de macrogénitosomie, à type « d'enfant hercule », avec une tumeur du médiastin probablement du thymus.

Nous n'avons pu contrôler les dosages hormonaux.

II

PUBERTÉS PRÉCOCES DUES A UN DISFONCTIONNEMENT DES INTER-REACTIONS HORMONO-GLANDULAIRES ET HORMONO-HORMONALES SANS LESIONS ANATOMIQUES

CHAPITRE PREMIER

La puberté précoce fonctionnelle

Elle réalise le plus pur des syndromes de précocité sexuelle de la petite fille — et ici le syndrome est toujours au complet.

C'est la négativité de tous les procédés d'exploration, jointe à un certain nombre de critères cliniques, hormonologiques et d'évolution, qui permettent d'individualiser ce type particulier de précocité sexuelle : la puberté précoce fonctionnelle ou constitutionnelle, ou encore essentielle.

« Les patientes de ce groupe, développent simplement les phénomènes d'une puberté parfaitement normale à un âge anormalement précoce, omettant tout ou partie de leur enfance, et sautant d'un bond de l'enfance à la puberté ». Novak.

En un mot ce syndrome réalise des « femmes en miniature », sans qu'il soit possible de decéler une lésion anatomique quelconque, et son pronostic est bénin.

Ainsi cette puberté précoce qui mérite bien le nom de « Fonctionnelle » ouvrait la voie aux dosages hormonaux.

Arguments hormonaux.

« Les dosages d'hormones sexuelles fournissent de façon constante des chiffres supérieurs à la moyenne de l'âge, voi-

sins de ceux que l'on observe aux alentours de la puberté et très inférieurs aux quantités rencontrées dans les tumeurs de l'ovaire ou des surrénales ».

Nathanson et Aub, comparent les résultats de dosages opérés sur les urines de 104 sujets normaux, à ceux de 6 cas de puberté précoce chez des filles et des garçons atteints d'endocrinopathies fonctionnelles.

AGE et Particularités	AGE d'ossification	OESTROGÈNES et ANDROGÈNES	Chiffres normaux pour une fille de même âge.
4 ans, seins, pillosité pubienne mais pas de menstruation.	7 ans	O : 130 U.I. 296. A : 8-9 mgr.	8 2
7 ans, réglée.	7 ans	O : 112-168 A : 5-6	20 4-5
8 ans, non réglée.	12 ans	O : 176 A : 14	id.
11 ans, réglée.	14-15	O: 150 A: 10	76 76.10

Ce tableau permet de noter une augmentation nette, mais modérée des œstrogènes, toujours inférieurs à ceux d'une femme normale.

Les Androgènes sont également augmentés.

De même dans les observations suivantes :

— Kese : 30 U.R. d'hormone gonadotrope.

120 U.S. de folliculine par litre.

— Novak : Folliculine : 40 U.S. cas n° 1.

20 U. R. cas n° 4, peu d'hormone gonadotrope.

— cas n° 2 : œstrogène un peu plus faible que taux normal à la puberté.

— cas n° 3 : moins de 4,4 U.R. par litre.

NOM et AGE	ETAT	ANDROGÈNES µg par 24 h. Androstérone	OSTRÉOGÈNES µg par 24 h. Oestrone	PRÉGNANDIOL mg par 24 heures	GONADOTROPES	
					Variation poids ovaire	Variation surface
enfant de 4 ans 1/2	Normale	0	3,8	0	1,1 UR	2,7 cm²
La Petite Malade : 3 ans, 10 m.		0	4 à 12	0,7	moins de 10. U.R	
3 ans 11 m.	1res règles			1,4		
4 ans					moins de 5. U.R	
4 ans, 5 m.	réglée	100	6	0,7 à 2,2	moins de 5. U.R.	
5 ans, 8 m.		100	12	0	2,5 U.R.	7,8 cm²
Enfant de 14 ans	Prépubère	1500	16		4, 2. U.R.	40 cm²
Enfant de 14 ans	Tumeur surrénalienne	2700	26,6	+++++	8,3 U.R.	35,6 cm²

— Uddenberg : Prolan A : 80 U.S.; folliculine : 20 U.S.

— Decourt : hormone gonadotrope : inférieur à 10 U.S.; folliculine : 50 U.S.

— Zilber : un malade de 8 ans : hormones gonadotropes moins de 10 U.S. ; folliculine : moins de 10 U.R.

Oelsnitz dans sa thèse donne les résultats suivants au sujet de sa petite malade atteinte de puberté essentielle et la compare à une enfant normale et à une enfant atteinte de tumeur de la surrénale :

En résumé, nous pouvons dire que :

— les chiffres restent bien inférieurs à ceux ordinairement constaté dans les tumeurs endocriniennes (surrénales et ovaires).

— l'excrétion hormonale est nettement augmentée par rapport aux enfants du même âge et suivant un développement normal.

Elle reste cependant inférieure aux chiffres des enfants en pleine évolution pubertaire.

Donc il faut conclure à une élévation modérée des hormones androgènes, gonadotropes et œstrogènes dont les excrétions approchent des quantités caractéristiques de l'adulte.

Nathanson et Aub pensent « que les résultats des dosages hormonaux permettent de distinguer les pubertés précoces fonctionnelles des tumeurs glandulaires ».

A titre comparatif, voici le tableau suivant que d'Oelsnitz donne dans sa thèse :

	Tumeurs Surrénales	Tumeurs Ovariennes	Type constitutionnel
Oestrogènes	+ +	+ + +	+ élévation modérée ch. moyen de 100 à 150 U.I. un peu inférieur à l'excrétion pubertaire.
Anrogènes	+ + + +	0	+ élévation moindre que celle des oestrogènes.
hormone gonadotrope	0	0	+ augmentation nette atteignant ou dépassant le chiffre de 20 U. S. donné par CATCHPOLE et GREULICH pour base de l'augmentation pubertaire.
Prégnandiol	0	0	+

Ainsi, aussi bien dans la puberté précoce d'origine ovarienne, surrénalienne ou fonctionnelle, les dosages hormonaux assurent à la fois un diagnostic précis et des comparaisons entre les diverses étiologies.

Leur pratique systématique devrait permettre d'éclairer en grande partie la pathogénie des pubertés précoces d'origines extracérébrales.

CHAPITRE II

A.- La puberté précoce héréditaire

Nous avons relevé dans la littérature deux cas de prématuration sexuelle, à forme constitutionnelle, dont les ascendants (mère et grand'mère) avaient été atteintes de la même maladie.

Ces observations ne s'accompagnaient d'aucun dosage hormonaux.

B. — *Deux syndromes nouveaux*

1° *La puberté précoce et le syndrome d'Albright.*

Ce syndrome étudié par ALBRIGHT en 1937, associe :

— la puberté précoce chez la fille,

— des pigmentations cutanées,

— une ostétite fibro-géodique.

Nous en avons nous-même relevé 11 cas dans la littérature médicale.

Nous n'étudierons pas la clinique du syndrome et citerons simplement les données hormonales.

— Dans l'observation d'ALBRIGHT, il n'y avait pas d'excès d'hormones ante-hypophysaire dans les urines.

— MONDOR en 1938, cite cinq cas :

— dans le premier pas d'excès notable d'hormone gonadotrope dans les urines.

— dans le deuxième cas : une fillette réglée à un an : 7 jours après les règles, les urines renfermaient 21 U.R. de folliculine.

— dans le troisième cas : pas d'hormones gonadotrope.

— dans le quatrième cas : augmentation des androgènes à type surrénal.

— dans le cinquième cas : chez une enfant de 7 ans, le taux de folliculine était celui d'une femme adulte : la malade présentait un adénome thyroïdien.

Il ne semble pas, compte tenu du nombre restreint de cas, que les dosages permettront encore d'analyser la pathogénie complexe de ce syndrome.

Albright le différencie de l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, nous avons noté nous-même, trois cas de puberté précoce associés à une maladie de Recklinghausen.

On peut se demander si le syndrome d'Albright n'est pas une ostéite para-thyroïdienne. Il est curieux de constater que ce syndrome ne s'accompagne pas de puberté précoce chez le garçon, il donne plutôt de l'atrophie testiculaire.

L'étiologie para-thyroïdienne expliquerait le rapprochement avec la puberté précoce qui est avant tout de cause endocrinienne, et à commande hypophysaire.

Albright pense que dans ce syndrome, la puberté serait due à la production accrue ou la libération des gonado-stimulines.

Cette libération aboutissant chez la fillette à la maturation des follicules ovariens, chez le garçon la stimulation excessive donnant l'atrophie testiculaire.

— Le déclenchement de cette libération prématurée d'hormones généralement encloses dans l'hypophyse jusqu'à la puberté, se produirait sous l'influence d'un mécanisme nerveux inconnu.

Peut-être les dosages hormonaux, systématiques, permettront-ils l'évolution des idées dans ce sens.

2° *La puberté précoce et le nanisme Brachymélique :*

Decourt a décrit un syndrome de puberté précoce, avec quelques particularités.

Nous n'en connaissons que deux cas.

C'est une prématuration sexuelle typique, avec des caractères sexuels primaires et secondaires très développés ; mais chez cet enfant la taille reste celle de son âge réel, et, fait caractéristique, les mensurations indiquent une brièveté rela-

tive des membres, leur longueur correspondant à l'âge réel de l'enfant.

Les dosages hormonaux pratiqués montrent :

— un taux d'hormone gonadotrope inférieur à 10 U.S.

— et un taux de folliculine égal à 50 U.S.

Le nombre d'observations est encore trop restreint pour savoir si nous devons considérer ce syndrome comme un syndrome particulier, ou si nous devons le faire rentrer simplement dans les formes cliniques de la puberté fonctionnelle ou essentielle.

Au terme de cette étude des pubertés précoces d'origine extra-cérébrales, nous avons pu noter :

— d'une part la relative facilité pour l'élaboration d'une étiologie précise, dans la plupart des grands syndromes, étiologie et pathogénie admises par la majorité des auteurs.

— d'autre part, l'aide précieuse et indispensable des dosages hormonaux, à la fois pour le diagnostic positif et la compréhension d'une pathogénie.

Il n'en sera plus de même pour les pubertés précoces d'origine cérébrale.

TROISIÈME PARTIE

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Puberté précoce d'origine cérébrale

LE PROBLEME DE L'EPIPHYSE

En abordant cette partie de notre travail, nous entreprenons une étude des plus difficile de la pathologie endocrinienne.

L'épiphyse est-elle une glande endocrine ?

Quel est son rôle dans la pathogénie des pubertés précoces d'origine cérébrale ?

Quelles sont les relations éphyso-hypophysaire ?

Existe-t-il des centres sexuels mésodiencéphaliques ?

Peut-on concevoir à la lumière des données expérimentales et cliniques récentes un système cérébral de contrôle sexuel comprenant de nombreux chaînons, et notamment l'épiphyse ?

Autant de questions délicates qu'il serait vain de vouloir résoudre encore.

Nous ne pouvons donner ici qu'un faible aperçu des conclusions expérimentales, et poser simplement les bases du problème.

Nous proposerons la classification suivante des pubertés précoces d'origine cérébrale :

1) Tumeurs de la glande pinéale :
   a) Pinéalomes, ;
   b) Tératomes;
   c) Kystes.

2) Tumeurs de la région hypothalamique.

3) Puberté précoce d'origine hydrocéphalique pure.

4) Pubertés précoces par encéphalites et encéphalopathies.

5) Pubertés précoces par lésion de l'hypophyse.

6) Pubertés précoces par traumatismes cérébraux.

Les pubertés précoces par tumeurs de l'épiphyse nous retiendrons particulièrement, car elles soulèvent le problème pathogénique le plus intéressant et le plus discuté.

CHAPITRE I

Tumeurs de l'Epiphyse

La glande pinéale a-t-elle une fonction endocrine ?
Est-elle à l'origine de certaines pubertés précoces ?

Ce sont là deux questions auxquelles nous nous efforcerons de répondre en apportant des faits expérimentaux.

Nous n'entreprendrons pas une étude anatomique, embryologique et étiologique de l'épiphyse, mais nous étudierons successivement :

1) Les données expérimentales du problème.
2) Les fonctions de la glande pinéale.
3) Le problème clinique de la puberté précoce et de l'épiphyse.

I

Les données expérimentales

L'étude du syndrome de macrogénitosomie précoce de Pellizzi (1910), décrit à propos de certains cas de tumeurs de l'épiphyse, a posé un problème que l'expérimentation s'efforce de résoudre.

Nous envisagerons :

1) Les effets de l'ablation de la glande.
2) Les effets des injections d'extraits ou de greffes.

1. — *Effets de l'ablation de l'épiphyse.*

Les expériences entreprises sur différents animaux ont été particulièrement difficiles à réaliser.

Si les résultats sont souvent contradictoires, les plus nombreux révèlent que la pinéalectomie modifie le développement corporel et génital.

A) *Pinéalectomies provoquant* un développement génital et corporel précoce.

De nombreuses expériences prouvent que l'ablation de l'épiphyse est suivie d'une accélération du développement génital et corporel.

Nous les citons simplement.

En 1912, Foa, de Milan, apporte pour la première fois des résultats favorables, il conclut lui-même ses expériences en ces termes :

« 1) Chez les poussins mâles, jeunes, l'opération est suivie d'un développement des testicules et de la crête plus riche que chez les coqs témoins non opérés : aucun effet sur le développement général du corps; aucun effet chez les poules.

« 2) Chez des rats mâles très jeunes, elle provoque un développement somatique plus rapide et un développement notablement plus grand des testicules.

« 3) L'examen hitologique des testicules, aussi bien des coqs que des rats, révèle un développement uniformément plus avancé de tous les tissus de la glande.

« 4) Les expériences sur les rats ont démontré que l'extirpation de la glande pinéale ne détermine pas une hypertrophie absolue des testicules, mais un développement anticipé de ceux-ci.

« Quarante-huit jours après le rat opéré ne se distingue plus en rien du contrôle. »

Cette observation vient confirmer la doctrine qui attribue à la glande pinéale une fonction inhibitrice sur le développement sexuel.

« La glande pinéale exerce directement ou indirectement une action inhibitrice sur le développement des testicules.

« Son extirpation précoce peut aussi accélérer le développement des testicules et provoquer l'apparition des caractères sexuels secondaires.

« Ce développement coïncide normalement avec la régression physiologique de l'épiphyse. »

En 1913, Sarteschi observe les mêmes résultats chez des lapins, des chiens et des chats mâles.

Urechia et Grégoire chez des coqs, Hofmann, Zoia, Clemente, Yokoh (1917), Horrax obtiennent des résultats analogues, ainsi que Isawa en 1926, Traina.

Toutes ces expériences montrent que l'ablation de la glande chez des sujets impubères a pour corollaire un développement génital précoce.

« L'épiphyse jouerait donc le rôle d'un frein génital, au moins au début de la vie », conclut Malmejac.

B) *Pinéalectomies sans effets appréciables.*

Mais : Exner et Boese, Biedl, Dandy, Kolmer et Loewy, Del Castillo, Rento, Weinberg, Vecchi, Andersen et Wolf, Badetsher, Adler; Hoskins, Christea, Leymanns, Demel montrèrent que leurs expériences de pinéalectomie ne furent pas suivies de modifications corporelles et génitales appréciables.

Il est très difficile de tirer une conclusion de ces faits contradictoires, les causes d'erreurs dans l'un et l'autre cas étant nombreuses et rarement contrôlables.

Sans vouloir juger nous dirons avec N. Fiessinger : « En présence de ces expériences contradictoires le raisonnement est facile : ne doivent compter que les expériences qui entraînent l'accélération du développement. »

En effet, elles s'inscrivent dans l'ordre des faits positifs, et ceux-ci ont beaucoup plus de valeur.

II. — *Effets des injections d'extraits épiphysaires.*

« Les extraits de la glande exercent-ils une action frénatrice ? »

L'opothérapie épiphysaire est-elle susceptible de déclancher des effets opposés à ceux obtenus par pinéalectomie ?

Mais il faut noter, avec Gley, que l'extrait de l'organe n'est pas l'équivalent de sa sécrétion interne.

De plus dans ces expériences les causes d'erreur sont encore plus nombreuses de part la mise en jeu de facteurs divers.

1) *Action sur le développement génital et corporel*

a) *Les extraits épiphysaires sont doués* d'un pouvoir frénateurs sur le développement corporel et génital.

Les travaux de Del Priore, de Pellizzi, d'Urechia et Grégoire, de Parhon et Werner, de Berblinger, de Rowntree, Clark, Hanson, Engel; Wislanski, Baur, Burger, prouvent tous ce fait.

J. Calvet réalise 8 injections successives de macération d'épiphyse de chevaux, chez des rats impubères : quarante-huit heures après la dernière injection il les sacrifie : les testicules sont plus petits que chez les témoins.

Le même auteur, par des injections d'épiglandol à des chiennes en rut, supprime en 4 à 5 jours toutes les manifestations de cette phase génitale.

Plus récemment Léopold Lévi a modéré la puberté précoce par les extraits épiphysaires et Mavromati a eu des guérisons remarquables de métrorragies par injection de ces extraits.

b) *Les extraits épiphysaires sont sans action sur le développement.*

Nous citerons les auteurs suivant qui ont obtenu des recherches négatives : Sisson et Finnay, Hartog, Weil; Calvet avec des têtards d'Alyte ingérant de l'épiphyse de veau; Roux.

c) *Les extraits épiphysaires activent le développement corporel.*

Une accélération du développement corporel par extraits épiphysaires a été obtenu par : Dana, Berkeley, Godart, Pakhon, Werner, Roux, Cord, Addair, Takacs en 1926.

J. Calvet injectant quotidiennement de l'épiglandol à des rats impubères, provoque une activation du développement somatique.

Il semble aussi que l'épiphyse joue un rôle dans le développement psychique, comme le montre l'administration d'extraits chez des arrières mentaux.

A la lumière de toutes ces expériences, il paraît difficile

de nier le rôle que joue les extraits épiphysaires sur le développement génital et somatique.

Au point de vue génital, les faits plaident en faveur d'un pouvoir frénateur, mais pour le développement somatique, les extraits pouvant apporter, en outre, des substances non spécifiques susceptibles d'activer la croissance, il est difficile de conclure.

2) *Nous n'étudierons pas l'action des extraits*

Epiphysaires sur l'appareil cardio-vasculaire et sur les différents métabolismes.

III. — *Résultat des greffes épiphysaires.*

Exner et Boeser soulignant les difficultés d'une telle méthode, Vialli, Saphir, Norlin, Welin; Hartog et Weill; Koselka, n'obtiennent aucun résultats.

Mais Johnson et L. Lahr, opérant sur des jeunes rats blancs, notèrent une nette régression du développement génital.

Fleischmann et Goldhammer suppriment l'œstrus chez de petits animaux, par implantation d'épiphyse de jeunes sujets.

Enfin nous renverrons aux expériences remarquables de J. Calvet, dans son livre : « L'Epiphyse » par lesquelles l'auteur montre que les greffes épiphysaires ont une action frénatrice sur le développement corporel et génital, et que pratiquée sur des mâles adultes elles sont sans effet sur la croissance et sur le testicule, ce qui prouve que c'est surtout avant la puberté que l'épiphyse doit intervenir.

II

Les fonctions de la glande pinéale

La confrontation des différentes données expérimentales peut permettre de tirer certaines conclusions sur ces fonctions.

A. — *Actions de l'épiphyse*

1) *Action de l'épiphyse sur les fonctions génitales*

Il semble bien qu'à la lumière des résultats expérimentaux, on peut admettre une relation épiphyso-génitale.

En 1940, Monnier écrit en parlant des fonctions de la glande pinéale : « La pinéalectomie, les implantations d'épiphyse, les injections d'extraits ont solidement établi par leurs résultats que l'épiphyse avait une action modératrice certaine sur le développement des organes génitaux mâles et femelle, primaires et secondaires. »

Desogus, après avoir montré chez les oiseaux et chez les mammifères le parallélisme complet entre le fonctionnement de la pinéale, et l'activité des glandes génitales, prouve que les variations histologiques de cette glande d'après les différentes périodes de la gestation, dénotent un état d'involution marqué.

Ceci suggère l'existence d'un système endocrinien épiphyso-génital antagoniste du système thyro-surréno-hypophysaire.

Mais par quel mécanisme, l'épiphyse exercera-t-elle son influence sur le système génital ?

— Agit-elle directement sur les tissus ?

— Agit-elle sur les gonades par un jeu hormonal ?

— Influence-t-elle l'hypophyse ?

Nous ne pouvons encore répondre à ces différentes hypothèses, quoique, comme nous le verrons plus loin, les relations épiphyso-hypophysaires semblent des plus probables.

2) *Action de l'épiphyse sur le développement somatique*

Nous ne pouvons tirer une conclusion satisfaisante des différents résultats contradictoires.

Pour Engel l'hormone élaborée par la pinéale serait antagoniste de l'hormone de croissance hypophysaire.

Il faut souligner ici que certaines expériences ont montré des interéactions entre l'épiphyse et d'autres glandes endocrines notamment entre : l'épiphyse, la thyroïde et le thymus, entre l'épiphyse et l'hypophyse : en effet, le lobe

antérieur de cette glande s'hypertrophie après l'ablation de l'épiphyse (Yokoh), mais sans dire que la glande pinéale à un rôle antagoniste de l'hypophyse, nous entrevoyons déjà les rapports complexes des deux glandes, sur lesquelles nous aurons l'occasion d'insister dans un autre chapitre.

3) *Autres actions hyptothétiques*

Monnier pense que l'action hypotensive des extraits épiphysaires est incontestable, comparable à l'histamine, opposée à l'action de l'adrénaline et pituitrine.

L'effet de l'implantation épiphysaire est opposée à l'action du lobe intermédiaire de l'hypophyse comme le montre l'implantation de glande pinéale chez les têtards, qui provoque la réaction des mélanophores.

— **Enfin la sécrétion** du liquide céphalo-rachidien et le métabolisme des glucides sont peut-être sous la dépendance de l'épiphyse qui jouerait vis-à-vis d'eux un rôle régulateur.

Cyon, en 1903 déclarait que l'épiphyse, par le jeu de ses variations de volume, représentait un appareil régulateur du courant du liquide céphalo-rachidien, et règlait ainsi, indirectement la pression intra-ventriculaire.

(Rappelons à ce sujet que Calvet décrit dans l'épiphyse du bœuf, des fibres musculaires striées).

Cette hypothèse permettrait de concevoir que l'épiphyse sans lésions anatomiques, mais par troubles fonctionnels, peut indirectement agir sur les centres sexuels mésodiencéphaliques par hypertension du L.C.R. dans les ventricules cérébraux.

« A beaucoup de point de vue, les effets de la fonction épiphysaire s'opposent à ceux de l'hypophyse : le système habénulo-épiphysaire paraît avoir une orientation fonctionnelle opposée à celle du système hypothalamo-hypophysaire ». Monnier.

B. — *Mécanisme d'intervention de l'Epiphyse.*

I. — *La glande pinéale est-elle une glande à sécrétion interne?*

Toutes les recherches citées, sont favorables à la notion d'une sécrétion interne.

Histologiquement la glande pinéale a-t-elle une structure de glande à sécrétion interne ? Il faudrait rapporter de nombreux travaux pour arriver à une conclusion.

En 1901, Mlle Dimitrowa montra que les cellules épiphysaires possédaient de nombreuses granulations protoplasmiques (ce fait a été confirmé par Sartesghi, Achucarro, Ruggeri, Hortegaz, Krabbe, Pastori, Laignel-Lavastine).

En 1913' Kidd S., admettait que l'épiphyse était bien une glande à sécrétion interne.

Laignel-Lavastine, en 1921 apporte une série d'arguments en faveur d'une activité endocrinienne.

Englade conclut dans le même sens.

Molfino écrit : « Il s'agit d'un organe glandulaire à développement embryonnaire pareil à celui de la neurohypophyse et non d'un organe rudimentaire superflu en voie de disparition ».

J. Calvet met en évidence un chondriome dans les cellules épiphysaires.

P. Roux pense que le tissu névroglique pourrait jouer un rôle de sécrétion, ainsi que Monakow.

« La pinéale est constituée par des éléments cytologiques très actifs, le tissu névroglique cellulaire qu'on y trouve ne saurait être classé comme un conjonctif purement passif. De plus, fait important, l'épiphyse n'est pas seulement entourée et enserrée par un abondant réseau vasculaire, mais elle est intérieurement parcourue par un lacis capillaire d'une richesse extême et toujours gorgée de sang ». Roux.

Bimes, en 1943, admet l'hypothèse de la sécrétion interne et dit : « La glande pinéale nous apparaît comme un organe richement vascularisé, formé par des éléments de nature névroglique mais dont certains ont conservés ou acquis une structure épithéliale ».

Roudinesco, quoique n'ayant jamais trouvé une véritable sécrétion, souligne qu'un aspect glandulaire est nettement visible à partir du septième mois in utero et quelques jours après la naissance.

Cet ensemble de données nous autorise à admettre que la glande pinéale possède les caractères morphologiques d'une glande à sécrétion interne et qu'elle doit être capable de fonctionner comme telle.

2° *Où déverse-t-elle sa sécrétion ?*

a) L'épiphyse doit élaborer une substance qui passe dans le sang et joue un rôle au point de vue génital.

b) Cetains produits de sécrétions passeraient dans le liquide céphalo-rachidien (Loewy).

c) Pende suppose que ces sécrétions pourraient agir directement sur des appareils nerveux en relation avec les centres hypothalamiques.

Roussy et Mosinger, à la suite d'importantes recherches apportent les données suivantes :

1° L'étude du cheminement dans l'épiphyse d'un pigment analogue à celui décrit dans l'hypophyse, semble bien indiquer que les produits élaborés peuvent être déversés dans les capillaires (présence de mélanocytes péri-vasculaires).

2° Des granulations pigmentaires sont retrouvées dans l'épithélium épendymaire du recessus pinéal.

3° Il existe autour des vaisseaux de la glande, chez le cheval de très nombreux mélanocystes qui entrent en contact avec les fibres nerveuses péri-vasculaires, ou pénètrent dans les puissants faisceaux nerveux qui abordent l'épiphyse et proviennent de la région habénulaire.

Ce fait peut être retenu comme preuve de l'entrée en jeu d'un processus identique à celui de la neurocrinie hypophysaire ; il existerait un complexe neuro-endocrinien-épithalamo-épiphysaire.

Ainsi, la sécrétion épiphysaire peut se manifester par hémocrinie, neurocrinie et hydrencéphalocrinie.

3° *Les centres excito-sécrétoires de l'Epiphyse*

L'épiphyse agit directement sur le système nerveux grâce à sa fonction neurocrine ; le système nerveux peut à son tour, exercer son action sur elle.

Roussy et Mosinger pensent :

— que des terminaisons nerveuses existent autour et jusque dans les cellules glandulaires pinéales.

— et cite un certain nombre de centres qui commandent à la sécrétion épiphysaire ; de ces centres partent des faisceaux qui rallient l'épiphyse.

4° *Le jeu de neuro-régulation de l'Epiphyse*

Le fonctionnement épiphysaire serait d'après ces mêmes auteurs sous l'influence régulatrice des impulsions d'origine périventriculaire et péri-épendymaire (par modification de la pression et de la composition du L.C.R.)

— des impulsions d'origine : olfactive, thalamique, pallido-strié, sensitivo-sensorielle multiples, et de la toile choroïdienne.

— du ganglion cervical supérieur.

Thieblot montre que l'excitation continue du ganglion cervical supérieur chez le chat, provoque un ensemble de modification de la structure épiphysaire, pouvant aller jusqu'à l'apparition de dépôts pigmentaires dont la quantité et le mécanisme d'apparition restent à préciser.

5° *Les corrélations entre le complexe : Epithalamo-épiphysaire et le complexe : Hypothalamo-hypophysaire*

A) *Il existe des corrélations centrales :*

Les formations neuro-végétatives qui dirigent le fonctionnement de l'une des deux glandes, peuvent agir sur l'autre glande : ces formations siègent dans l'épithalamus et l'hypothalamus.

Ainsi l'hypothalamus contient non seulement les centres

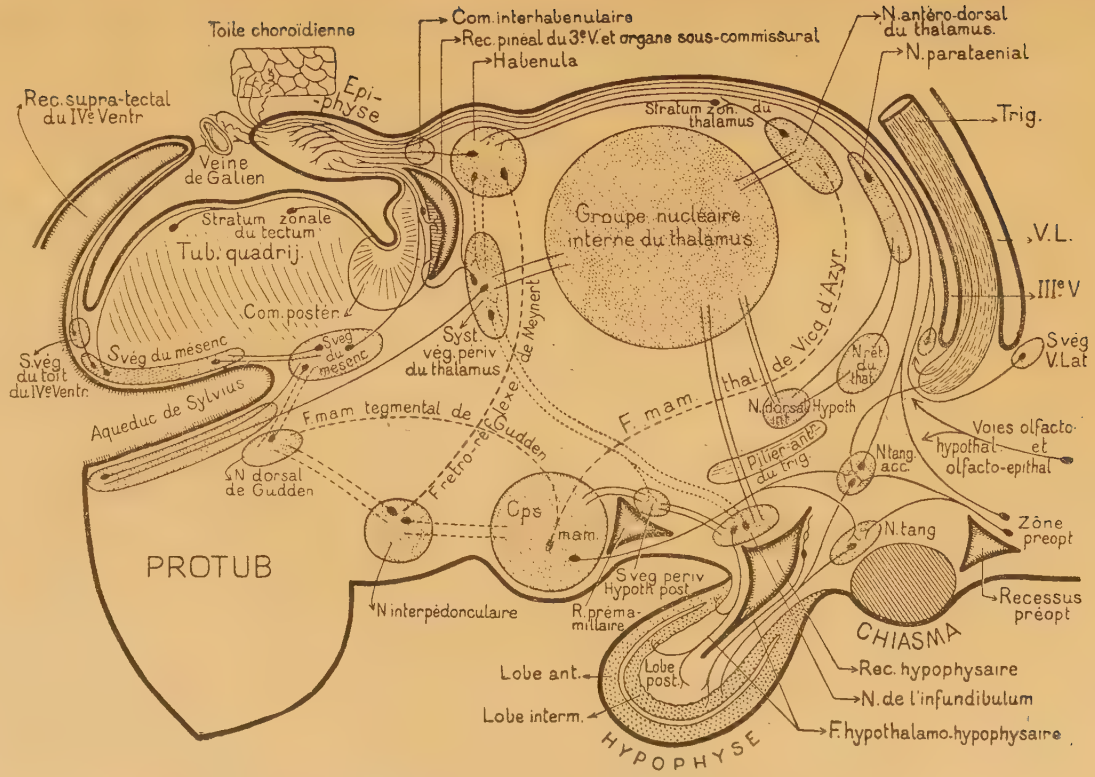


Fig. 1. — Vue d'ensemble schématique du système neurendocrinien du diencéphale et de ses connexions.
(d'après ROUSSY et MOSINGER)

excito-sécrétoires de l'hypophyse, mais envoie également à l'épiphyse un contingent hypothalamo-épiphysaire.

Par ailleurs, l'épithalamus qui contient les principaux centres excito-sécrétoires de l'épiphyse, présente des connections avec l'hypophyse.

En résumé, l'hypothalamus dirige en partie le fonctionnement épiphysaire, tandis que l'épithalamus peut influencer également le fonctionnement hypophysaire.

Roussy et Mosinger pensent qu'il existe ainsi, entre les deux glandes, des corrélations intimes et que la plupart des impulsions nerveuses afférentes déclenchent à la fois une réaction épiphysaire et une réaction hypophysaire.

B) *Il existe des corrélations hormono-neurales.*

Les deux glandes peuvent s'influencer par leurs produits de sécrétion.

— d'une part par le relai de l'hypothalamus,
— d'autre part par hydrencéphalocrinie,
— par pouvoir neurocrine et hormono-hormonales par voie sanguine.

En conclusion, l'existence des corrélations permet de penser que des lésions épiphysaires peuvent entraîner des réactions hypothalamo-hypophysaires, non seulement par simple action mécanique, mais par des mécanismes corrélatifs (pour plus de détails nous renvoyons aux travaux de Roussy et Mosinger parus en 1938 dans la Revue neurologique).

En résumé, l'étude des données expérimentales et des fonctions de la glande pinéale nous a permis d'admettre :

— la sécrétion interne de l'épiphyse,
— de ses modes de régulation neuro-endocriniens,
— ses rapports importants avec l'hypophyse et les centres sexuels de l'hypothalamus.

La clinique nous permet-elle d'affirmer ces règles et l'épiphyse est-elle à l'origine de pubertés précoces,

III. — Le problème clinique de la puberté précoce et de l'épiphyse

La sécrétion interne épiphysaire, acceptée et considérée comme frénatrice de l'action hypophysaire sur les glandes ou comme agissant directement sur ces dernières, ou enfin comme agissant par des mécanismes complexes sur les centres sexuels hypothalamiques, il fallait essayer de voir dans le faits cliniques rapportés, si l'on pouvait attribuer l'étiologie de certaines Pubertés précoces à des lésions épiphysaires nettement établies.

Les premiers auteurs attribuèrent d'abord sans discussion à l'épiphyse tous les syndromes de macrogénitosomie précoce qu'ils décrivirent.

Puis par la suite, Krabbe affirmait que dans ces cas, la puberté précoce n'était pas due à la tumeur de l'épiphyse, mais plutôt à la nature tératologique de celle-ci et que les pinéalomes vrais ne s'accompagnaient jamais de prématuration sexuelle.

Les tératomes excitant une quantité considérable d'hormones gonadotropes, cette théorie était séduisante.

« La puberté précoce, chez des enfants ayant des tumeurs pinéales, est sûrement un effet de tératome qui n'a aucun rapport avec les fonctions de la pinéale ». Krabbe.

Lhermitte, niait toutes les pubertés précoces d'origine pinéale, et pensait que la lésion première était dans les tubercules mamillaires.

Or nous n'avons relevé dans nos statistiques que trois cas de tumeurs des tubercules mamillaires ; il paraît difficile d'établir une comparaison et une théorie sur si peu d'observations.

Enfin, les nombreux cas publiés de puberté précoce dues:

— à des tumeurs de l'hypothalamus, du tuber cinereum du plancher du 3e ventricule en propre,

— à des encéphalites et encéphalopathies,

— à des hydrocéphalies pures, jettèrent un discrédit sur l'étiologie pinéale.

Nous avons nous-même relevé 10 cas de puberté précoce s'accompagnant de tumeurs limitées de la glande pinéale (gliome tératomes, pinéalomes typiques) : sur 10 cas, 9 atteignaient des garçons, 1 seul une fillette.

Evidemment la proximité des centres nerveux, le grand nombre d'observations faisant état de tumeurs pinéales volumineuses pouvait faire penser que les tumeurs épiphysaires ne déterminaient la puberté précoce que par compression des centres nerveux voisins.

L'étude des cas relevés et celle de la physiologie de la glande pinéale nous permet de croire à la réalité d'une macrogénitosomie précoce d'origine épiphysaire, au même titre que les pubertés précoces cérébrales d'autre origine.

Le tableau clinique ne diffère en rien de celui des autres pubertés précoces d'origine cérébrale. Il associe : un syndrome de macrogénitosomie précoce à un syndrome d'hypertension crânienne et à des signes neurologiques très variables.

Roudinesco classe ainsi les symptômes :

1° *Hypertension crânienne :* constante et précoce.

2° *Symptômes oculaires :*

a) Syndrome de Parinaud : constant caractéristique de l'atteinte des tubercules quadrijumeaux. Bailly pense que c'est un signe pathognomonique. Globus le rencontre 4 fois sur 7).

b) Modifications pupillaires fréquentes. Quelquefois signe d'Argyll Robertson.

c) Paralysies oculaires diverses.

3° *Symptômes accessoires :* par compression des organes voisins.

4° *Macrogénitosomie précoce.*

5° *Signes radiologiques des tumeurs de l'épiphyse :*

a) Signes d'hypertension crânienne.

b) Calcification de la région épiphysaire.

c) Ventriculographies.

Nous n'étudierons pas ici ces différents signes cliniques,

qui sont à la fois ceux d'une puberté précoce et ceux d'une tumeur cérébrale, mais nous citerons :

Les caractères généraux de la radiographie cérébrale d'une tumeur de la *glande pinéale :*

— L'insuflation du système ventriculaire permet d'obtenir sur les vues de profil, une image du troisième ventricule qui est exactement le calque de la coupe sagittale du ventricule médian.

La partie postérieure de l'image ventriculaire correspond au recessus sus et sous épiphysaire ; dans ce dernier débouche l'aqueduc de Sylvius.

Lorsqu'une tumeur occupe la région pinéale, cet aspect est modifié : l'air ne peut y accéder et les parties antérieures et moyennes du ventricule sont visibles. L'extrémité postérieure du ventricule dessine une courbe à concavité postérieure, qui correspond au bord antérieur de la tumeur.

Cette dernière, par la compression exercée sur l'aqueduc à travers la lame quadrigemellaire, détermine une dilatation de la partie libre du troisième ventricule et des ventricules latéraux.

Ces caractères ventriculographiques sont caractéristiques d'une tumeur de la région pinéale.

Enfin signalons que nous n'avons retrouvé dans ces observations qu'un seul dosage hormonal: c'est le cas de Knud H. en 1944 : enfant de 11 ans atteint de tératome épiphysaire : dosage dans les urines deux jours avant l'opération :

— hormones gonadotropes : plus de 5, et moins de 7,5 R.E. (normalement moins de 30 R.E.);

— hormone testiculaire: 1 H.E. (normalement chez l'adulte 8-25 H.E.);

— œstrine : moins de 20 M.E. (normalement moins de 20 M.E.)

En résumé, cette étude de la glande pinéale nous permet les conclusions suivantes:

1° L'épiphyse est sans doute une glande à sécrétion interne.

2° Il existe des corrélations épiphyso-hypophysaires, et des corrélations de ces deux glandes avec les centres sexuels de l'hypothalamus.

3° La glande pinéale est bien à l'origine de cas de pubertés précoces.

CHAPITRE II

Les pubertés précoces cérébrales en dehors des Tumeurs Epiphysaires

On pourrait consacrer une importante étude à ces pubertés précoces, mais ayant en vue le problème pathogénique épiphysaire dans les prématurations sexuelles d'origine cérébrale, elles ne nous retiendrons pas.

Nous nous bornerons à quelques définitions et à noter certains dosages hormonaux.

1° *Tumeurs de la région hypothalamique :*

—Ce sont les plus intéressantes au point de vue pathogénique. Elles touchent:

— La partie postérieure du 3e ventricule.
— Les tubercules mamillaires.
— Le tuber cinereum.
— L'espace intermamillaire.
— La région opto-chiasmatique.

2° *Puberté précoce d'origine hydrocéphalique pure:*

Nous en avons noté sept cas dans notre statistique.

Fernandez en relève 6 observations ; Castex et Malamud, Burghi, Gareiso, Moniz et Lima, en citent d'autres cas.

3° *Pubertés précoces par Encéphalites et par Encéphalopathies:*

Notre statistique en relève 14 cas. Ford et Guild : 3 cas.

4° *Pubertés précoces par lésions hypophysaires:*

elles sont très rares dans la littérature médicale. Nous n'en

citons que 5 cas dans notre statistique, avec 3 données histologiques:

— 1adénome,
— 1 kyste colloïde,
— 1 hypoplasie kystique.

Le peu de féquence des tumeurs hypophysaires semble prouver que cette glande agit surtout par dérèglement fonctionnel sur les autres glandes sexuelles et endocrines, et que ce dernier est explicable par le grand nombre des intéréactions entre l'hypophyse et les autres centres sexuels du cerveau et l'épiphyse.

Ainsi on comprend facilement qu'une tumeur ou lésion anatomique ou même purement fonctionnelle d'un des centres, puisse retentir sur l'hypophyse, qui recevant le choc de ces perturbations agit à son tour sur les gonades dans l'ordre d'un disfonctionnement.

— L'hypophyse n'a pas besoin de lésions anatomiques propres pour perturber le cycle sexuel, car elle est une sorte de plaque tournante régularisant les différents mécanismes sexuels.

Son extrême sensibilité et ses diverses corrélations à la fois avec les centres cérébraux et le gonades, permet de comprendre qu'elle subit et transmet les perturbations d'un de ces systèmes.

Arguments hormonaux.

Dans tous ces cas il s'agit d'une puberté en tous points semblable à la puberté normale : c'est ce que montrent les biopsies ovariennes, qui prouvent qu'il y a non seulement maturation folliculaire, mais encore lutéïnisation.

C'est ce que prouvent encore les dosages d'hormones sexuelles dans les urines, qui révèlent des chiffres nettement augmentés, mais dans les limites de quantités trouvées chez une femme normale, lesquels peuvent varier selon la période considérée entre : 50 et 600 U.I. d'œstrogènes par 24 h.

Gross cite les chiffres suivants : 12, 36, 405, 648 U.I. de folliculine par jour.

Mais Bronstein en 1942, chez une fillette de 3 ans, atteinte d'une tumeur de la région hypothalamique, cite :

— hormone gonadotrope et œstrogènes: absence.

— pas de prégnandiol.

Dans notre cas, l'étude des hormones génitales dans les urines a donné les résultats suivants :

1° Hormone gonadotrope: réaction d'Ascheim-Zondek: négative.

2° Hormone testiculaire: (Technique de Gallagher) 4 à 25 U.S. par jour.

5° *Puberté précoce par traumatisme cérébral :*

Nous avons relevé deux cas de Macrogénitosomie précoce avec dans les antécédents un traumatisme crânien précis.

De Morsier dans son traité sur les encéphalopathies traumatiques, pense que tous les chocs passent par un centre de gravité situé dans le plancher du troisième ventricule.

De plus pour cet auteur, les répercussions sexuelles chez l'adulte sont le plus souvent à type d'hypogénitalisme (impuissance, aménorrhées, perte de la libido), plus rarement à type d'hypergenitalisme.

Cavalie dans sa thèse relève 20 % de troubles génitaux chez les traumatisés crâniens.

Ces faits s'inscrivent donc en faveur de centres sexuels hypothalamiques.

Pathogénie des Pubertés Précoces cerebrales non Epiphysaires

Nous pensons que l'hypophyse ne rentrant pas en jeu directement il faut un intermédiaire diencéphalique, les lésions de l'hypothalamus pouvant exciter le lobe antérieur de l'hypophyse à libérer de grosses quantités de substances gonado-

tropes, provocatrices des phénomènes pubertaires prématurés.

« Ceux-ci résulteraient donc d'un hyperfonctionnement hypophysaire, produit pathologiquement avant l'heure, par des influences hypothalamiques s'exerçant sur le lobe antérieur ».

C'est soulever le problème des *centres sexuels* hypothalamiques.

A la suite des expériences de Giedosz (1938), Brooks (1937) Haterius (1937), Dempsey et Rioch (1939), Dey, nous distinguerons avec Weinberger les faits suivants :

— Les lésions de la partie antérieure de l'hypothalamus dont les conséquences sont l'hyposexualité et l'atrophie gonadale, interféreraient avec un mécanisme qui normalement sert à exciter la sécrétion hypophysaire.

— Les lésions de la partie postérieure, provoquant l'hypersexualité et l'hypertrophie gonadale, détruiraient un mécanisme qui sert ordinairement à inhiber l'activité de l'hypophyse.

La puberté précoce résulterait donc de la destruction de ce mécanisme inhibiteur, et non d'une action stimulante des lésions par irritation de centres sexuels.

— Nous ne reviendrons pas sur les connexions hypothalamo-hypophysaires, nécessaires au mécanisme d'intervention de centres sexuels sur l'hypophyse. Ses connections sont admises par la majorité des auteurs, et nous renverrons notamment aux travaux de Roussy et Mosinger pour plus de détails.

En résumé, la puberté précoce cérébrale non épiphysaire est un syndrome hypothalamique par son origine.

La partie postérieure de l'hypothalamus, centre sexuel, contient les mécanismes de contrôle du rut, de l'accouplement et de l'ovulation chez l'animal, dans une zone qu'atteignent souvent les tumeurs responsables de puberté précoce.

— Celle-ci peut encore être secondaire:

  — à des lésions inflammatoires (encéphalites);

  — à des lésions compressives atteignant ces centres par des tumeurs voisines, ou par hydrocéphalie ventriculaire pure.

— C'est également un syndrome hypothalamo-hypophysai-

re, l'hypothalamus contrôlant la sécrétion des hormones gonadotropes, par un mécanisme inhibiteur.

Rôle du cortex dans la puberté :

Nous ne saurions terminer l'étude de puberté précoce d'étiologie cérébrale, sans soulever le problème du rôle de la corticalité dans la puberté.

— D'une part de nombreuses observations de Macrogénitosomie précoce ont montré des perturbations psychiques importantes dans ce syndrome: le plus souvent le malade a un âge mental inférieur à son âge réel, mais on a aussi noté plusieurs cas de précocité intellectuelle.

De plus nous avons cité dans un chapitre précédent les auteurs qui ont obtenu des résultats probants chez des arriérés mentaux avec des extraits épiphysaires.

— D'autre part les médecins Suisses ont remarqué l'effet indiscutable du psychisme dans les pubertés avancées : les petites filles qui parlaient plus fréquemment entre elles des questions sexuelles, étaient réglées 1 ou 2 ans avant les autres.

Il semble donc qu'il y ait des interéactions entre le cortex, les centres sexuels cérébraux, l'hypophyse et l'épiphyse.

Mais nous ignorons complètement par quel mécanisme la corticalité s'intègre dans le cycle sexuel de la puberté.

Ce chapitre réservé à l'étude des pubertés précoces cérébrales nous aura permis d'entrevoir les différents mécanismes sexuels d'origine cérébrale, dont nous essayerons de donner une vue d'ensemble dans l'essai de Pathogénie générale.

Quoiqu'il en soit on ne peut que souligner à côté du complexe hormonal gonadal et pluriglandulaire, la valeur et l'importance du complexe sexuel cérébral.

CHAPITRE DEUXIEME

Essai de Pathogénie générale des pubertés précoces

A la lumière :

— des faits cliniques;
— des données expérimentales;
— et plus récemment des dosages hormonaux,

peut-on à l'heure actuelle établir une pathogénie solide de la puberté précoce ?

Il ne semble pas que l'on puisse répondre par l'affirmative; car, encore, trop de faits contradictoires dans les expériences, le nombre restreint des observations avec des données anatomiques et histologiques correctes, et enfin la faiblesse et la difficulté des dosages hormonaux, ne nous permettent pas un matériel suffisant.

Cependant, le syndrome de puberté précoce ayant subit ces dernières années, une évolution considérable et, s'étant enrichi de nouvelles étiologies, une vue d'ensemble nous paraît nécessaire.

Il n'y a pas une puberté précoce, mais des pubertés précoces.

Le complexe physiologique de la puberté est fait de nombreux rouages, dont un grand nombre nous sont encore inconnu, ainsi que les interéactions de ces divers mécanismes.

Une cause pathologique quelconque, anatomique ou fonctionnelle, viendra-t-elle léser un de ces rouages en particulier, ou les rapports qu'ils ont entre eux en général, elle déterminera un syndrome de puberté précoce, à peu près toujours identique à lui-même.

On peut diviser l'étiologie en :

1° Pubertés précoces d'origine cérébrale.

2° Pubertés précoces d'origine extracérébrale.

Deux mécanismes d'origine différente ont une existence propre dans la Physiologie de la puberté :

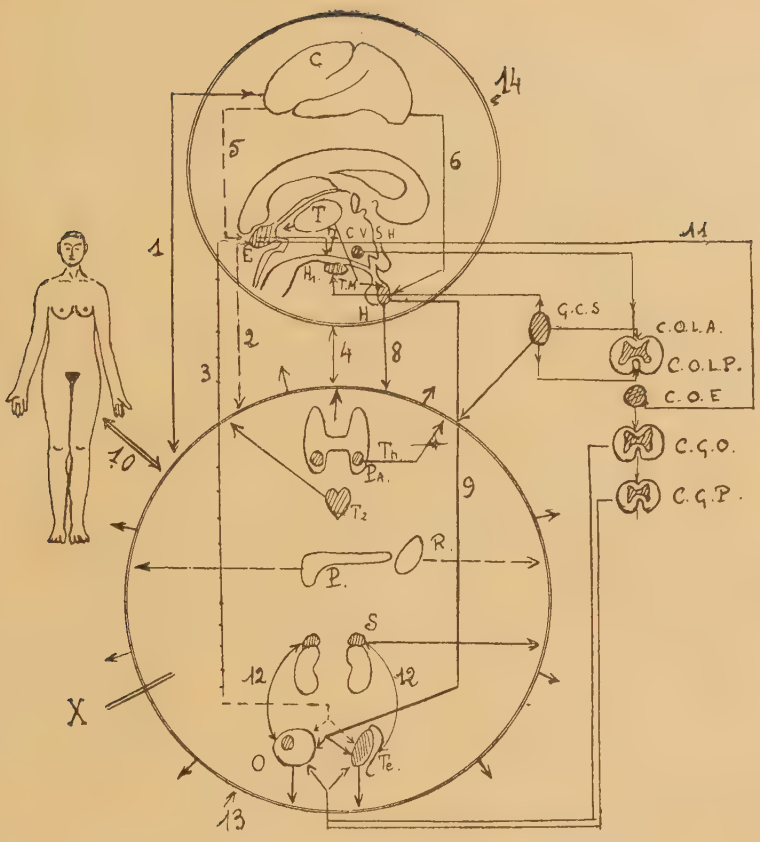
— D'une part un complexe cérébral mettant en jeu des centres sexuels et des glandes spéciales comme l'hypophyse et l'épiphyse.

— D'autre part un complexe glandulaire périphérique comprenant les gonades et certaines glandes endocrines.

C'est ce que nous désignerons dans notre schéma sous le nom de Cercle cérébral et Cercle du grand jeu hormonal.

Mais il ne faut pas croire que tout le problème pathogénique réside dans ces deux points.

Il faut admettre l'existence de centres régulateurs orthosympathiques agissant aussi bien sur les centres cérébraux que sur les glandes périphériques et surtout souligner que nous ne connaissons absolument rien de la sensibilité particulière des récepteurs, qui en définitive, sont à l'origine de la puberté précoce, c'est dire que l'équilibre entre jeu hormonal, centres cérébraux et réponse des tissus nous est complètement inconnu.



LES COMPLEXES PHYSIOLOGIQUES DE LA PUBERTE

C : cortex. — C. O. E. : centres régulateurs orthosympathiques de l'épiphyse. — C. O. L. A. : centres régulateurs orthosympathiques du lobe antérieur. — C. O. L. P. : centres régulateurs orthosympathiques médullaires du complexe intermédio-postérieur. — C. G. O. : centres régulateurs orthosympathiques médullaires des glandes génitales. — C. G. P. : centres régulateurs parasympathiques sacrés des glandes génitales. — C. V. S. H. : centres végétatifs supérieurs de l'hypothalamus, dont partent les voies végétatives descendantes aboutissant aux centres régulateurs parasympathiques (rhombencéphaliques et sacrés) et orthosympathiques. — G. C. S. : ganglion cervical supérieur. — E. : épiphyse. — H. : hypophyse. — H1 : hypothalamus. — T. : thalamus. — T. M. : tubercules mamillaires. — Th. : thyroïde. — T2 : thymus. — Te : testicule. — P. : pancréas. — Pa : parathyroïdes. — O : ovaires. — R : rate. — S : surrénale. — X : chaînons X et interéactions X. — I. : interéactions cortico-hormono-glandulaires. — 2 : interéactions épiphyso-hormonales. — 3 : action de l'épiphyse sur les gonades. — 4 : interéactions centro-hormono-glandulaires. — 5 : interéactions cortico-épiphysaires. — 6 : Interéactions cortico-hypophysaires.

7 : Complexe épiphyso-hypophysaire. — 8 : Interéactions hypophyso-hormonales. — 9 : interéactions gonado-hypophysaires. 10 : interéactions mono et pluri-hormono-tissulaires. — 11 : voies cervico-épiphysaires. — 12 : interéactions mono-glandulo-hormonales. — 13 : le cercle du grand jeu hormonal périphérique. — 14 : le cercle cérébral.

I. — Le complexe cérébral

Au cours de notre étude nous avons montré que l'on devait accepter l'existence de:

1° centres nerveux et glandulaires cérébraux jouant un rôle important dans le mécanisme de la puberté :

— Les centres sexuels hypothalamiques de la partie postérieure du troisième ventricule.

— Le lobe antérieur de l'hypophyse.

— La glande pinéale.

2° de corrélations épiphyso-hypothalamo-hypophysaires, par neurocrinie, hémocrinie et hydrencéphalocrinie.

Quel est le Primum Movens des troubles génitaux d'origine cérébrale ?

L'hypophyse est-elle le lieu de rendez-vous des excitations pathologiques venant de l'épiphyse et de l'hypothalamus, et transmet-elle ces troubles aux gonades et aux tissus génitaux par l'intermédiaire d'une sécrétion accrue d'hormones gonadotropes ?

Les dosages hormonaux ne nous permettent pas une conclusion dans ce sens.

Nous pouvons penser que l'hypophyse n'a pas besoin pour influencer les gonades d'une quantité d'hormones supérieure à la normale, mais que de simples troubles de l'équilibre hypophyso-glandulaire sont suffisants à créer une puberté précoce.

— D'autre part l'épiphyse, probablement glande à sécrétion interne peut intervenir par trois mécanismes différents:

1° Une tumeur épiphysaire peut agir par compression sur les centres sexuels hypothalamiques.

2° Les corrélations épiphyso-hypothalamo-hypophysaires, permettent de penser qu'une lésion microscopique de la glande pinéale suffit à déclencher un phénomène perturbateur, soit par levée d'une action frénatrice sur l'hypophyse, soit par simple excitation directe.

3° Si nous admettons la sécrétion interne de la pinéale on

peut supposer que celle-ci agit directement sur les gonades et les tissus par un mécanisme qui nous est inconnu.

Quant aux centres sexuels hypothalamiques, perturbés par les tumeurs, les encéphalites, l'hypertension ventriculaire ou par d'autres facteurs, comme les traumatismes, s'ils sont un relai entre l'épiphyse et l'hypophyse, on peut se demander de quelle manière ils influencent la puberté.

— soit en agissant sur le lobe antérieur de l'hypophyse,

— soit en agissant sur les gonades et les tissus, par l'intermédiaire des voies végétatives descendantes.

Enfin on peut penser que le cortex joue un rôle dans ce complexe sexuel cérébral :

— soit par action directe sur l'épiphyse et l'hypophyse,

— soit par interéaction avec les gonades et le jeu hormonal.

En résumé, retenons le rôle:

— des centres sexuels hypothalamiques.

— de l'hypophyse,

— de l'épiphyse,

— probablement du cortex.

— des interéactions de ces différents systèmes entre eux et avec le système périphérique hormonal.

II. — Le complexe hormono-glandulaire périphérique

1° L'étude clinique et hormonale des pubertés précoces d'origine ovarienne, testiculaire et surrénalienne, nous permet de penser que dans ces cas il y a toujours un accroissement considérable d'hormones génitales (folliculine-17 cétostéroïdes) et que cet apport excessif d'hormones agit directement sur les tissus pour déterminer la puberté précoce.

C'est le point de vue que nous admettrons.

2° Mais dans les pubertés précoces fonctionnelles, qui sont quand même les plus fréquentes et le syndrome d'Albright, les taux d'hormones restent généralement au-dessous des excrétions typiques de l'âge pubertaire.

Il faut donc invoquer les interéactions hormono-tissulaires, et supposer que ces pubertés précoces sont dues à des troubles fonctionnels extrêmement légers, ou à un disfonctionnement complexe dont nous ignorons tout.

Le tissu récepteur a une sensibilité particulière vis-à-vis des taux hormonaux, mais ce n'est pas un organe passif, il doit réagir lui-même en intervenant dans le jeu hormonal, créant ainsi un équilibre hormono-tissulaire.

Dans le cas des pubertés précoces fonctionnelles, d'où vient la perturbation de cet équilibre, troublant le rythme même du développement sexuel et parallèlement celui de la croissance ?

Pour Novak, Decourt et Guillemin, c'est à une anomalie du gène chromosomial qu'il faut penser.

Cette théorie a aussi l'avantage de réunir sous une même anomalie congénitale, deux manifestations parallèles : la prématuration sexuelle et les troubles de croissance, dont l'association était difficile à expliquer en dehors d'une origine hypophysaire.

On ne peut que poser le problème ; il existe sûrement des phénomènes dont nous ignorons le mécanisme et même l'existence.

Ces facteurs que nous appelons « Chaînons X » dans notre schéma ont peut-être une valeur considérable.

Les progrès de l'endocrinologie, les techniques plus précises de dosages hormonaux, nous permettrons, peut-être un jour, de résoudre ce dernier poblème.

En résumé, on peu schématiser à l'extrême la Physiologie de la puberté en supposant l'existence:

1° D'un complexe cérébral, comprenant plusieurs centres interférant entre eux.

2° D'un complexe pluri-hormono-glandulaire dans lequel on peut admettre :

a) les interéactions de différentes glandes entre elles par des phénomènes hormonaux;

b) un équilibre hormonal général entre les différentes hormones sexuelles.

3° D'interéactions importantes entre le complexe cérébral et le complexe pluri-hormono-glandulaire.

4° D'un équilibre hormono-tissulaire: les deux complexes pouvant agir séparément, ou par l'intermédiaire de perturbations hormonales inconnues, sur le facteur tissulaire, celui-ci possédant une réceptivité et à son tour une influence sur les complexes eux-même.

Il est facile d'imaginer qu'une cause pathologique intéressant un seul ou plusieurs de ces facteurs, entraînera une perturbation et un retentissement général, qui aura pour conséquence l'apparition de la puberté précoce.

Conclusion

Au cours de cette étude nous avions eu en vue un triple problème:

1° Le rôle de l'épiphyse dans les pubertés précoces.

2° La valeur des dosages hormonaux dans l'élaboration de leur diagnostic et de leur pathogénie.

3° Une vue d'ensemble pathogénique sur les différents syndromes de puberté précoce.

Nous pouvons conclure en disant:

I. — *Que la glande pinéale est probablement* une glande à sécrétion interne, rentrant dans le cadre des glandes à influence sexuelle.

— Elle joue un rôle dans les phénomènes de puberté précoce, et elle peut être à l'origine de certains de ces syndromes.

Son mécanisme d'intervention relève:

— soit d'une action directe sur les gonades.
— soit d'une excitation directe sur l'hypophyse,
— soit de la levée d'un contrôle frénateur sur cette dernière glande,
— soit d'une compression sur les centres sexuels de l'hypothalamus.

II. — *Les dosages hormonaux,* ont une valeur considérable dans les pubertés précoces d'origine extra-cérébrale :

— Ils permettent un diagnostic précis des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes.

— Ils ont entr'ouvert la voie, dans les pubertés précoces fonctionnelles, vers un disfonctionnement qualitatif et non quantitatif des hormones sexuelles.

La nécessité de les pratiquer, malgré les difficultés techniques, dans tous les cas, si l'on désire faire progresser la question,

III. — *Notre essai de Pathogénie générale* n'a la valeur que d'une hypothèse.

Comme tant d'autres, il n'a la prétention que d'apporter une faible contribution à l'étude des Pubertés Précoces.

Vu : *Le Président,*
CALVET

Le Doyen,
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 21 juin 1949
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE[1]

Akamatu (H.). — Ein Fall von primaren Pinealom aus der Hypothalamus Infundibulumgegend. (*Gann*, 33 : 371-381, oct. 1939).

Alajouanine (T.)., Hornet (T.) et Thurel (R.). — Pinealome avec métastases multiples (dissémination par le liquide céphalo-rachidien). (*Rev. Neurol.*, 68 : 793-806, déc. 1937).

Albright (F.), Butler (A.-M.), Hampton (A.-O.) and Smith (P.). — Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfonction, with precocious puberty in females ; report of 5 cases. (New England, *J. Méd.*, 1937, 216 : 727-746).

Amaral (J.-E. Do). — Comentarios em torno de um caso de puberade precoce. (*Rev. Gin. Obst. Rio.*, 1947, 41 (pt. 2), n° 3, sept., 686-690).

Apert. — Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales. (*Bulletin de la Société de Pédiatrie*, 20 janv. 1910) p. 501.)
— (*Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux*, 30 janv. 1925, p. 131.)

Apert et Porak. — Tumeurs de l'épiphyse. (*Rev. Neurol.*, mars 1911).

Araki (C.) — Meningioma in pineal region. Report of 2 cases remowed by operation. (*Arch. f. Jap. Chir.* 14 : 1.181-1.192, N. 1937.)

Aron. — Hypophyse et croissance de l'organisme. (*Rev. Franç. Puériculture*, sept. 1933.)

Ausset. — Maturité sexuelle précoce chez un enfant de 4 ans. (*Echo Médic. du Nord*, 30 juin 1901).

Azevedo (A. de). — Sur la puberté précoce. (*Rev. Franç. de Gynécol. et d'Obst.*, mai-juin 1940, p. 176.)

Baasch (E.). — Zur Pathogenese eines Falles von diflusem Gliom des Thalamus, des Aqûædukts und der Pinealgegend. (*Schweiz. Arch. f. neur. u. Psychiat.* 39 : 26-44. 1937.)

Baggenstoss (A.-H.), and Love (J.-G.). — Tumor of pineal body ; report of case. (*Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.* 14 : 72-74. Fév. I., 1939).
— Pinealomas. (*Arch. Neuro. et Psych.*, 41 : 1.187-1.206, Juni. 1939).

Bailey (R.), Buchanan (D.-N.), and Bucy (R.-C.). — Intracranial tumors of infancy and childhood. (*Chicago University of Chicago Press.*, 1939, cases 68 et 91).

Barta (L.). — Pubertas præcox durch Neurofibromatosis generalisata. Recklinghausensche Kraukheit. (*Ann. paed. Basel.* 1948,, 170. n° 1, 15-20.)

Baudoin, Lhermitte et Lereboullet (J.). — Pinealome sans macrogénitosomie précoce. Le problème de la Cachexie Hypophysaire. (*Bull. Soc. Neurol.*, 18 fév. 1932.)

Baudoin (A.), Puech (P.), Golse (L.), Stevenin (L.) et Morice (J.). — Macrogenitosomie : à propos de 2 cas. (*Rev. d'Endocrino.* T. 76., 1944., p. 32.)

Begg (J.). — Adrenal carcinoma causing precocity. (*Méd. J. Australia.* 1946., I., Janv., 12., 60 passim.)

Behrend (A.). — Albright's syndrome. (*Ann. Surg.* 121 : 245-252., Fév. 1945.)

---

(1) *Nous avons nous-même composé et étudié cette bibliographie, qui porte principalement sur les années* 1935 *à* 1949. *Pour les années antérieures à* 1935, *se rapporter à « L'Epiphyse » du Professeur J. CALVET, où le lecteur trouvera près de* 400 *références.*

Benedek (L.). — Uber die autochthonen pinealen Dysembriome (Pinealome) des Gehirns, in Verbindung mit der diagnostischen Bedentung der Encephalo-Stereo-Arteriographie. (*Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psychia.*, 156 : 677-693., 1937.)

Benedek (L.) and Angyal (L.). — Case of combined post-traumatic ophtalmotologic and pineal gland symptom. (*Orvosi hetil.* 83 : 149-151., Fév. 18 1939.)

— Uber einen Fall von posttraumatischem Thalamus und Epiphysensyndrom. (*Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 148 : 196-204., 1939.)

Berblinger. — Die Glandula pinealis. (*Handbuch der speziellen patholo. Anat. und Histo., Henke und Lubarsh.*, p. 681-759.)

— Zeitschr. J. d. Ges. Neur. und Psych. Ed. : 95., 1925.

— Contribution à la connaissance du Pinealocytome et remarques sur la puberté précoce cérébrale. (*Schweiz. Ztsch. Path. Bakt.*, 1944, 7, n° 2 ,107-127.)

Bergmann (B.). — Sex precocity and adreno genital syndrome (*J. Ped.* 31 : 142-153., Août 1947.)

Bergmann (W.). — The calcified Pineal Gland. (*Paper*, p. 89. Assen : van Gorcum et Compt N. V.).

Beylin (B.-S.) and Gorodetskiy (B.-M.). — Early Macrogenitosomia. (*Novy khir, arkhiv.*, 1937, 37 : 634-640.)

Beyline (I.-A.). — Contribution à la pathogénie des troubles de la croissance et du développement. (*Rev. franç. de Pediat.*, 1935, 2, p. 216).

Bimes (C.). — L'épiphyse est-elle une glande endocrine ? (*Toulouse Médical*, janv. 1943, n° 1.)

Binet (A.). — Etude clinique de la puberté chez la femme. (*Rev. franç. de Gynéc. et d'Obsté.*, mars 1932.)

— Propos sur la puberté précoce. (*Paris Médical*, 1938, 2 : 470-73.)

Binet et Arnaudet. — Soufre et croissance. (*P. M.*, 25-7-31).

Bing (J.-F.), Globus (J.-H.) and Simon (H.). — Pubertas præcox : surgey of reported cases and verified anatomical findings with particular reference to tumors of pineal body. (*J. Mt. Sinai Hosp.*, 4 : 935-965., mar-avril 1938.)

Bland. — Puberté précoce et ovaire. (*Ann. I. Obst. and Gynæc.*, 1934. T. 28., p. 596-660.)

Bochner (S.-J.) and Scarff (J.-E.). — Teratoma of pineal body; classification of embryonal tumors of pineal body; report of case of teratoma of pineal body presenting formed teeth. (*Arch.; Surg.* 36 : 303-329., fév. 1938.)

Boix-Barrios (J.). — El sindrome pineal. Macrogen. precoce chez une fille de neuf ans. (*Pediatra espan.*, 25 : 71-83, 1936.)

Bormann (E.). — Pubertas præcox und psychische Reifungsverhæltnisse. (*Arch. für Psychia. und Nerven.*, 1940. vol. 3, fasc. 4., p. 666-695. in *Rev. Neur.*, T. 77. 1945, p. 102.)

Boudet (C.), Bosc (R.) et Brunel (D.). — Puberté précoce chez une fillette de trois ans et demi. (*Soc. Sc. Méd. Montpellier*, 1944.)

Boularan, Cahuzac, Salvador et Genesseau. — Macrogénitosomie et Gynandrie chez un sujet porteur de deux tumeurs cortico-surrénaliennes incluses dans les ligaments larges. (*Annales d'Endocrino.*, 1945, p. 57.)

Bousquet. — Contribution à l'étude de la Macrogenitosomie. (*Thèse Méd.*, Toulouse, 1938, T. 3, p. 62.)

Brochet. — *Thèse Lyon*, 1921).

Bronstein (I.-P.), Luhan (J.-A.) and Mavrelis (W.-B.). — Sexual precocity associated with hyperplastic abnormality of the tuber cine-

reum. (*Am. J. Dis. of Child.*, 1942, 64, 211-220.

— Id. report of case. Discussion. (*Arch. of Neuro. and Psych.*, 1948, 48, 1.022-25.)

Burger Prinz (H.). — Un cas de puberté précoce. (*Nervenartz.*, oct. 1942. 15, 438.)

Burghi, Salvador. — Sindrome de Macrogenitosomia precoz en una nina de 9 anos. (*Archiv. Espanoles de Pediatra.*, 1923.)

Busscher de (J.). — Tumeur épiphysaire : envahissement des ventricules cérébraux. (*J. belge de Neuro. et de Psychia.*, 36 : 375-385, June 1936.)

Busscher de (J.) et Thomas (F.). — Tératome de la région pinéale avec Macrogénitosomie précoce chez un garçon de cinq ans et demi. (*J. belge de Neur. et de Psychia.*, 1946, v. 44-45-46, f. 2, p. 79-119.) (in *Rev. Neur.* 1948, n° 3, p. 244.)

Bustamante Zuleta (E.). — Yodoventriculographie diagnostico de un tumor de la pineale. (*Bol. clin. Univ. Antioquia.*, 9 : 67-73, oct. 1946.)

Cabot. — Pinealome. (*New England. J. Med.*, 221 : 151-155., case 25.302., jul. 27 1939.)

— Primary tumor of pineal, meduloblastoma ? (*New Engl., J. Med.* 221 : 863-866, nov. 30 1939.)

Cadiz (R.) et Saavedra (C.). — Granulosa cell tumor of ovary causing precocious puberty in girl 6 years old. (*Bol. Soc. Chilena de Obst. y Ginec.* 4 : 349-384, jul. 1939.)

Callier. — Contribution à l'étude de la puberté précoce chez la femme. (*Thèse Nancy*, 12 mai 1939.)

Calvet (J.). — Etude histologique de la Vascularsiation de l'Epiphyse. (*Comptes rendus Soc. de Biol.*, mai 1933.)

— Rôle et signification de l'Epiphyse. (*Ann de Thérapie Biol.*, 15 jan. 1935, n° 4.)

— Tumors de l'epifisi i sindrome de macrogenitosomia précoc, pel Pr. Jean Calvet. *Nové Congrès de Metges i biolegs de llengua catalana.* Jun. 1936.

— Etudes du chondriome dans les cellules épiphysaires chez quelques mammifères. (*Compte rendu Soc. de Biol.*, mai 1933.)

— De l'action de l'Epiphyse sur les rats et les cobayes impubères. (*Congrès de l'Association des Anatomistes*, Lisbonne, 1933.)

— L'Epiphyse. (Masson, édit. 1935.)

Chappaz (G.). — Un test biologique vaginal de la première activité hormonale folliculaire chez la fillette impubère. (*Soc. de Gyn. et Obst. de Paris*, 8 nov. 1943.)

Carbasse (R.). — Contribution à l'étude de la Macrogénitosomie précoce. (*Thèse Méd. Montpellier*, 1944, n° 19.)

Castex (M.-J.), Malamud (T.). — Pubertad precoz o macrogenitosomia precoz. (*Rev. de la Assoc. Med. Argentina.* 1922, n° 211-212.)

Castillo del (E.-B.) et Calatroni (C.). — Accion de la insulina sobre la pubertad precoz por implantation de hipofisis. (*Rev. de la Soc. Argentina de Biologia.* an 5. n° 4-5, p. 250-255, juil.-août 1929, in *Rev. Neur.* 1930. I, p. 303.)

Clark (W.-L.), Beath (J.), Riddoch (G.) and Dott (N.-M.). — The hypothalamus : Morphological, functional and surgical aspects. (*London Oliver and Boyd.* 1938, p. 180.)

Cleghorn (R.-A.), Hyland (H.-H.), Mills (J.-R.-F.) and Linell (E.-A.). — Hypogonadism associated with invasion of mid-brain and hypothalamus by pineal tumour. (*Quart J. Med.* 7 : 183-209, avril 1938.)

Clément, Puech et Mlle Delon. — Macrogénitosomie et gliome (astrocytome de la région opto-chiasmatique. (*S.M.H.P.*, 9 oct. 1942.)

Collet. — Puberté précoce d'origine surrénalienne. (*American J. of Diseases of Childen*, mars 1924.)

Constantinescu. — Macrogénitosomie et Psychose. (*Spital* 1942, p. 210.)

Cookston (W.-C.-J.-R.). — Precocious puberty without a demonstrable tumor. (*J. Pediat. S. Louis.* 1948, 33, n° 1 (jul.), 90, 2.)

Cornil (L.), Hennequin, Kissel et Simonin. — Macrogénitosomie précoce, hydrocéphalie et hemitremblement. (*Rev. Neur.* 1930, n° 1).

Cuatrecasas, Ocana et Vita. — Contr. clin. a la infl. del diencefalo sobre el tropismo sexual. (*Bol. del Inst. Psi. Rosario.* Ano 2, 1938, n° 22.)

Damiens (S.). — Ostéite fibrogéodique, pigmentation cutanée et précocité de croissance. (*Thèse Paris*, 1941, n° 44.)

Dandy W.-E.). — Operative experience in cases of pineal tumor. (*Arch. Surg.* 33 : 19-46, Jul. 1936.)

Dantchakoff. — Sur les facteurs directs de la puberté précoce. (*C. R. Soc. de Biologie*, n° 25, 16 oct. 1937.)

David (M.), Mahoudeaud, Askenasy (H.) et Brun (M.). — Sur le diagnostic des tumeurs de la région épiphysaire ne se manifestant que par des signes d'hypertension intracranienne. De l'importance de la ventriculographie en pareil cas. Interprétation délicate de certains ventriculogrammes. (*Rev. Neur.*, 63 : 571-850, av. 1935.)

Davidoff (L.-M.). — Endocrinologic aspects of tumors of pineal gland. (*Surgery* 16 : 306-314, Aug. 1944.)

Decourt (J.) et Guillemin (J.). — Nanisme brachymélique et puberté précoce. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1943, n° 23-24, p. 323-26. in *P. M.* 1943, p. 381.)

Decourt, Laplane et Beclere. — Sur un cas de puberté précoce simple, stade initial probable d'un nanisme brachymélique avec acromicrie. (*Bul. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 1944; 19-24, 298-301.)

Dempsey (E.-W.) and Rioch (D.-M.). — Localisation in the Brain stero of oestrus response of female Guinea pigs. (*J. Neurophysicio.* 1939, 2 sept.)

Dennis (W.). — Effect of pubertas præcox on age at wich onset of walking occurs. (*Am. J. Dis. Child*, 61 : 951, mai 1941.)

Desogus (V.). — Aspetti istologici de la pineale in rapporto allo stato gravidico. (*Riv. de Patol. nervosa e mentale*, vol. XLV, fasc. 3, mai-juin 1935, p. 555-90. — in *Rev. Neur.*, I. 1936, p. 454.)

Dey (F.-L.). — Changes in ovary and uteri in guines pigs with hypothalamic lesions. (*Am. J. Anat.* 1941, 69 : 61.)

Didtichn. — Les fonctions de l'hypophyse et de la glande pinéale. (*C. R. Ac. des Sciences*, 1907, p. 686.)

Dockerty (M.-B.). — Albright's syndrome. (*Arch. Int. Med.* 75 : 357-75, June 45.)

Dorf (G.-B.) and Schapiro (L.-M.). — Clinicopathologic study of sexual precocity with hydrocephalus. (*Am. J. Dis. Child.* 1937, 53 : 481.)

Dreyfus (J.-R.) — Les tératomes de l'ovaire et l'action endocrine des tumeurs de l'ovaire chez les enfants. (*Arch. de méd. d. enf.* 39 : 721-28, nov. 1936.)

Dublin (W.-B.). — Pinealoma, with report of case. (*North. west. Med.*, 44 : 86-87, March 45.)

Duperie et George. — (*J. Med. Bordeaux*, I. Av. 1943, p. 127.)

Duthoit. — Un cas de puberté précoce. (*P. M.*, 10 av. 1926, p. 457.)

Ellis (W.-B.). — Pubertas præcox. (*Proc. Roy. Soc. Med.* nov. 1937, T. XXXI, p. 13.)

Engle (F.-T.). — The pituitary Gonadal relationship and the problem of precocious sexual maturity. (*Endocrinology* 1931.15, 405-425.)

Escomel. — La plus jeune mère du monde. (*P. M.* 13 et 21 mai 1939. Examen histologique de l'ovaire. 19 déc. 1939.)

Exner (A.) et Boese (Julius). — Sur l'extirpation expérimentale de la glande pinéale. (*Neurol. Centr.*, 16 juillet 1910.)

Feld (M.). — Les pinéalomes dans la fosse postérieure. (*Thèse Paris* 1947. — in *Revue Neurol.*, n° 1. 1948, p. 76.)

Fernandez (Hugo) de Castro y Giberga. — (*Thèse Paris*, 1935. — in *Archives de médecine des enfants*. 39, 1936, p. 195.)

Fernandez Obanza (R.). — Un caso de virilismo precoz de probable étiologia suprarrénal. (*Méd. Espan.* I : 61-76, nov. 1938.)

Feydit (Mad.) — (*Thèse Méd. Paris*, 1935, n° 754.)

Figuerosa Casas (P.) and Pineda (R.). — Consideraciones sobre un hipernefroma en una niña de cuatro años ; macrogenitosomia con virilismo e hirsutismo. (*Rev. Med. del Rosario*, 26, 75-84, jan. 1936.)

Fishart Zeldowicz. — Macrogénitosomie précoce chez un enfant atteint d'encéphalopathie chronique diffuse. (*Soc. de Neurol. Varsovie*, 30. 6. 1938.)

Flamand Christensen (J.). — Case of constitutional type in 3 Year old girl. (*Acta pædiat.* 34 : 157-173 ; 47.)

Ford (F.-R.) and Guild (H.). — Precocius puberty following measles encephalo-myelitis and epidemie encephalitis, with discussion of relation of intracranial tumors and inflamatory processes to syndrome of macrogenitosomia præcox. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.* 60 : 192-203, March 1937.)

Ford (F.-R.) et Muncie (W.). — Tumeur maligne du III^e^ ventricule. Malignant tumor within the third ventricle. (*Archives of neurology and Psychiatry*, 39 n° 1, jan. 1938, p. 82-95. — in *Rev. Neur.* I. 1938, p. 573.)

Frankl-Hochwart. — Du diagnostic des tumeurs de la glande pinéale. (*Deutschen Zeitschr. f. Nervenheitkemde.* (Leipzig, 1909, n° 37 ; *R. N.* 1911, 1 : 180.)

Fraser (I.). — Precocious puberty in boy of one year. (*Brit. J. Surg.* 27 : 521-526, jan. 1940.)

Freed (S.-C.) et Goldberg (M.-B.). — Constitutional precocious puberty in the female and its control by androgène. (*J. Clin. Endocr.* 1948, 8 : n° 12, (déc.) 1081-7.)

Friedman (E.-D.) and Plaut (A.). — Tumor of pineal gland (pinealocytoma) with meningeal and neural metastases. (*Arch. neur. and Psychiat.* 33 : 1324-1341, June 1935. — in *Revue Neurol.* I, 1936, p. 721.)

Gabriel (Pierre). — Les pinéalomes : Etude anatomo-clinique. (*Thèse Médic. Paris*, n° 204.)

Gallego. — Macrogénitosomie précoce. (*Thèse Méd. Paris*, 1935, n° 739.)

Garcin, Varay et Hadgidimo. — Macrogénitosomie chez une fillette au cours d'une encéphalographie infantile avec syndrome de Fœrster initial. (*P. M.*, 26-7-1939.)

Gardiner-Hill (H.) and Richardson (J.-S.). — Macrogénitosomia præcox in one of twin boy without demonstrable pathological lesion. (*St Thoma's Hosp. Rep.* 4 : 35-42, 1939.)

Gareiso (A.) et Marotta (A.). — Consideraciones sobre dos casos de Macrogenitosomia precoz. (*Revista Med. Latina Americana*. 1928. Ano 13, n° 155, p. 2.086-2.100.)

Gautier. — Des hémorragies génitales des petites filles, de la menstruation et de la maturité précoces. (*Rev. Méd. de la Suisse Romande*, 1884.)

Gehuchten van (P.). — Un cas de tumeur de l'épiphyse. (*J. Belge de Neurol. et de Psychiat.* 36 : 69-72, Fe. 1936.)

Gehuchten van (P.) and Callewaert (P.). — Trois cas de tumeur de la région épiphysaire. (*J. Belge de Neurol. et de Psychiâtrie.* 37 : 283-291, mai 1937.)

Gehuchten van (P.), Morelle (J.) and Derey Maker (A.). — Un cas de tumeur perlée de la région épiphysaire. (*J. Belge de Neurol. et de Psychiât.* 40 : 143-139, March 1940.)

Genesseau (H.). — A propos d'un cas de Macrogénitosomie avec hermaphrodisme Gynandroïde. (*Thèse Méd. Toulouse*, 1943, n° 29.)

Gerstley, Kasanin (J.) and Lowenhaupt (E.). — Teratoma of pineal body. (*J. Pediat.* 17 : 512-520, oct. 40.)

Gesell (A.), Thoms (H.), Hartman (F.-B.) et Thompson (H.). — Mental and physical growth in pubertas præcox. Repport of 15 years study of case. (*Arch. Neurol. et Psychiat.*, 41 : 755-772, avril 39.)

Giedosz. — Le système extra-hypophysaire et les ovaires. (*Comptes rendus Soc. de Biol.* 1938 : n° 129-1222-1225.)

Gladstone, Reginald (J.) and Wakeley (C.-P.-G.). — The pineal Organ. (*Wood, Baillière, Tindal et Cox.*)

Globus (J.-H.) and Silbert (S.). — Pinealomas (*Arch. Neur. and Psych.* 1931, 25 : 937.)

Goldstein (A.-E.), Rubin (S.-W.) and Askin (J.-A.). — Carcinoma of adrenal cortex with adreno-genital syndrome in children. Complete review of literature and report of case with recovery in child. 8 months of age. (*Am. J. Dis. Child ;* 72 : 563-603, nov. 46.)

Goldzieher, Maximilian Alexander. — The endocrine glands. (*New-York D. Appleton. Century Company. Incorporated.* 1939.)

Goormaghtigh (M.). — Considérations sur le virilisme surrénal (*Rev. Belge; Sc. Méd.*, 6 mai 1934, p. 362.)

Goulart de Andrade (C.) et Monteiro de Carvalho. — Macrogenitosomia precoz ; sindrome de pupertad precoz de origen ovarico primitivo. (*Dia. Med.* 10 : 769-771, I, 8, 1938.)

Gragert (O.) and Wiesener (E.). — Pubertad præcox partialis bei einew vierfahrigen Mædchen wit polymorphzelligen Ovarialsarkom. (*Zentralbl. f. Gynæk.* 61 : 752-760, mai 1937.)

Gross (R.-E.). — Neoplasms producing endocrine disturbances in children. (*Am. J. Dis. Child.* Mar. 1940, j. 549-579.)

Guinzbourg (E.). — Développement sexuel prématuré dû à une tumeur de la glande pinéale. (*Revue française d'endocrinologie*, 13 : 372-385, oct. 1935.)

Hain (A.-M.). — Le type constitutionnel de la puberté précoce. (*J. Clin. Endocrinol.* Mars 1947, n° 3, 171.)

Hanowell (E.-G.) et Warthen (R.-O.). — Precocious and other abnormal phases of sexual develop. in infants and children. (*Clin. Proc. child. Hosp. Wash.*, 1948, 4 : n° 10 (sept.) n° 261-8.).

Harris (G.-W.). — The induction of ovulation in the rabit by electrical stimulation of the hypothalamic-hypophysial mechanism. (*Proc. Roy. Soc. London*, 1937, 122-374.)

Haterius et Derbyshire. — Ovulation et hypothalamus excité électriquement (*American journal of Physiology*, 1937.)

Hellner (H.). — Uber pubertas præcox, in besonderen die hypothalamische Form. (*Med. Klin.* 32 : 1619-1621, nov. 27-36.)

HERLANT (M.), DUBOIS (R.) et ECTORS (L.). — Un cas de Macrogénitosomie précoce. (*Annales d'Endocrinol.*, 1945, p. 137.)

HEUGERT et VOGT. — Macrogénitosémie. (*Soc. Neurologique*, 5-12-29.)

HEUYER, Mad. DAUPHIN et LEBOVICI (S.). — Deux observations de sœurs gynandroïdes avec macrogénitosomie précoce. (*Archives françaises de pédiatrie*, 3. 1946, p. 353.)

HEUYER, LHERMITTE, DE MARTEL et VOGT. — Un cas de Macrogénitosomie précoce, lié à un épendymogliome de la région mamillo-tubérale. (*Revue Neurol.*, août 1931, II, n° 2, p. 194.)

HOOFT, DIERICKZE et CIETERS. — Puberté précoce chez un enfant de deux ans atteinte de tumeurs des tubercules mamillaires gauches. (*Le Nourrisson*, janv. 1944.)

HORRAX (G.). — Further observations on tumor of pineal body. (*Arch. Neurol. et Psych.* 35, 215-228, fév. 1936.)

— The role of pinealomas in the causation of diabetes insipidus. (*Ann. Surg.* 1947, 126 : n° 5, nov. 725-39.)

HORRAX (G.) and WYATT (J.-P.). — Ectopie pinealomas in chiasmal region ; report of three cases. (*J. Neurosurg.* 4 : 309-326, July 1947.)

HORRAX (G.). — Extirpation of huge pinealoma from patient with pubertas præcox : new operative approach. (*Arch. Neur. et Psychiat.* 37 : 384-85, fév. 1937.)

HUET (J.-A.) et HERSCHBERG (A.-D.). — Les endocrinoses œstrogènes. (*Ann. endoc.* Paris 47, 8 : n° 6, 510-33.)

HUGUET. — Pinéalocytomes. (*Encyclop., gl. End.* 10.026. add. 1948, p. 1).

— Macrogénitosomie et puerbté précoce. (*Encyclop. Méd. Gl. Endo.*, p. 10.030, p. 6.)

— Signes cliniques et formes étiologiques du syndrome de puberté précoce. (*Encyclop. Méd. Ch., Gl. Endo.* p. add. 10.030, p. 7.)

IKUTA (H.). — Histopathogie der menschlichen Zirbeldrüse. (*Tr. Soc. jap.* 25 : 613-17, 1936.)

JANNONI (E.). — Ipergenitalismo e puberta precoce. (*Pediat. Med. pat. Tor*, 1948, 23 : n° 1 (jan.), 15-23.)

KAHN (E. A.). — Surgery of pineal tumor, preliminary report. (*Univ. Hosp. Bull., Ann. Arbor*, 2 : 57, oc. 1936)

— Surgical treatment of pineal tumor. (*Arch. Neurol. et Psychiat.* 38 : 833-42, oct. 1937).

KARNAKY (K. J.). — Premature sexual precocity in young girl. (*J. Clin. Endocrinal*, 5 : 184-88, avril 1945).

KEATINGE (Gérard F.). — Kyste de l'ovaire et P. P. (*J. of obstetric and gynecology of the British Empire*, 1926).

KESE (G.). — Un cas rare de puberté précoce. (*Ztblt, f. Gynæk.* 1943, 67 : 1595-98).

KIMMEL (G. C.). — Sexual precocity and accelerated growth in child with follicular cyst of ovary. (*J. Pediat.* 30 : 686-690, june 1947).

KLEINE. — (In *Thèse Gallais*, Paris 1912). P. P. et Dysf. ovarien.

KRABBE. — Valeur réciproque des syndromes hypo et épiphysaires. (*Rev. Neurologique*, Paris, déc. 1938, p. 70 : 596-603).

— Un cas de tératome dans la glande pinéale,guéri par intervention opératoire. (*Acta psychiat. et neurol.* 19 : 233-245, 44).

KRABBE, KNUD (H.). — The pineal gland, especially in relation to the problem of its supposed significance in sexual development (*Endocrinology*, 1923, 7, 379-414).

KRAYENBUHL (H.) et ZOLLINGER (H. L.). — Pinealocytome malin métastasant avec tableau clinique de dystrophie adiposo-génitale. (*Schweiz. Arch. Neur. Psych.* 1943, 51, n° 1 et 2, 77).

Kreutzer (R.), Visillac (V. O.), Rivarola (J. E.) and Vergnolles (M.) — Consideraciones sobre un caso de syndrome interrenal - hiperepinefria cortical o sindrome de macrogenitosomia cortico-suprarrenal. (*Prensa Med. Argent.* 24 : 2306-13. Déc. 1. 1947.)

Kuligowski. — Macrogénitosomie. (*Soc. Neur. Varsovie,* 27, 4, 33. In *R. N.* 1933, II, p. 482).

Kup (G.). — Pathologic alterations of pineal body in adults. (*Gyogyaszat* 75 : 428-429 ; june 23, 1935).

— Fruihzeitiges Altern als Folge einer Epiphysencyste. (*Frankfurt. Ztschr, f. Path.* 48 : 318-22 ; 1935).

— Zur Frage der Funktion der Zirbel. Beobachtungen bei einem Fall von Makrogenitosomia praecox. (*Frankfurt. Ztshr. f. Path.* 51 : 12-17, 1937.)

— Function of pineal gland in connection with macrogenitosomie form of dementia praecox. (*Orvosi hetil ;* 83 : 36-37, janv. 14, 1939).

Kup (Von J.). — Fruhzeitiges Altern als Fologe einer Epiphysencyste. (*Frankfurt Z. Pathol.* 1935).

— Beitrage zum Zusammenhaug zwischen Epiphyse und Eierstœcken (*Frankfurt. Ztschr. f. Path.* 50 : 20-25 ; 1936).

— Relation between macro-orchia and pineal hypoplasia. (*Beitr. Z. path. Anat. u. z. allg. Path.* 97 : 385-90, 1936).

Kurobane (T.). — Ein seltener Fall von macrogenitosomia praecox ohne Zirbeltumor (Epiphyse) (*Gann* 30 : 397-400, june 1936).

Kwint (L. A.). — Macrogénitosomie précoce dans les encéphalopathies infantiles. (*Rev. Neur.* 1, 1930, p. 531).
(In *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.* Bd. 108, H, 1-3).

Laignel - Lavastine. — Etude physiologique de la glande pinéale. (*Traité de physiologie normale et pathologique.* Roger et Binet. t. IV : Les sécrétions internes).

Lange (de C.). — Zur Klinik und pathologischen Anatomie der Hypothalamischen Form von Pubertas praecox. (*Ann. paediat.* 161 : 113-134. *sept.-oct.* 1943).

Lartigaut, Verger et Bouineau. — Nanisme et virilisme du type surrénal chez une fille de 17 ans par hypernephrome développé depuis la petite enfance. (*Arch. fr. pédiat.* 1947, 4, n° 6, p. 576).

Launay (C.). — Puberté précoce chez une fille de trois ans. (*Arch. franç. pédiat.* 3 : 581-84, 46).

Layani (F.). — Puberté précoce d'origine génitale. (*Encyclop. Méd. Chir. glandes Endocrines,* Réf. 1030).

Lelorier et Auclair. — Tumeur de la granulosa chez une fillette, puberté précoce, ménorragies : ablation de la tumeur, disparition des ménorragies, modifications régressives des caractères psychiques. (*Soc. de Gynécol. et d'Obst.* Paris, 1943, 5 juillet.)

Le Marquand (H. S.). — Case of pubertas praecox (macrogenitosomia praecox) in boy associated with tumour in floor of thrid ventricule). (*Roy. Berkshire Hosp. Rep.* pp. 31-61, 1934-35).

Lereboullet (P.). — Rôle de l'hypophyse et de l'épiphyse dans les dystrophies infantiles. (*Rapport du* II^me^ *Congrès de l'Association des Pédiatres,* 10-12 juil. 1922 - in *Arch. Malad. Enfants,* nov. 1923, p. 649).

Léri et Leconte. — Un cas de macrogénitosomie chez une fillette. (*S. M. D. Hôp. de Paris,* mai 1923).

Lerouge. — La sécrétion interne de l'épiphyse. Son effet possible sur la physiologie sexuelle, son emploi thérapeutique en gynéco. (*La*

Semaine des Hôpitaux de Paris. An. 17, n° 11, p. 369, mai 41).

Lesne (M.) et Maillet (M.). — Un cas de macrogénitosomie précoce. (*Bull. Soc. de pédiat. de Paris,* T. 37, 1939-40, p. 21. - in *P. M.* 11, 2-39).

Lhermitte (J.). — Macrogénitosomie précoce, hallucinations et narcolepsie dans un cas d'encéphalite épidémique. (*Rev. Neur.* 69 : 65-68, janv. 1938).

— Macrogénitosomie précoce - Prématuration sexuelle. (*Rev. Neur.* 69 : 980-84. mars 1938).

— Etude clinique et anatomique de la macrogénitosomie précoce. Syndrome de Pellizzi. (*Bull. Soc. pédiat. de Paris,* 36 : 761-774. déc. 1938).

Lhermitte (J.), de Martel et Guillaume (J.). — Sur un cas de tumeur de la pinéale avec hydrocéphalie irréductible, traité par la section de la lame sus-optique. (*Rev. Neur.* 66 : 547-550, nov. 1937).

Lichtenstein (B. W.). — Tératoma of pineal body ; clinico-pathologic report. i*Arch. Neur. et Psychiat.* 44 : 153-161 ; juil. 1940).

Liebert (A.). — Uber Epiphysen Tumoren. (*Deutsche Zeitschrift fur Nerven heilkunde.* Bd. 108 H. 1-3. p. 101. - in *Rev. Neur.* 1930, 1, p. 530.)

Lièvre (J. A.). — Sur la maladie d'Albright. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 63 : 132-138, 1947.)

Lombard (P.). — Syndrome d'ostéite fibreuse géodique avec menstruation précoce et naevi pigmentaires chez une fillette de six ans. (*Afrique Franç. Chir.* 1943, 1, 45).

Luft (R.). — Etude sur l'hirsutisme, le syndrome de Cushing et la puberté précoce. (*Act. Méd. Scand.* 1944, sup. 149.)

Lyssunkin (I. I.). — Contributo allo studio clinico e anatomo-patologico dei tumori cerebrali, con particolare riguardo alle anomalie della ghiandola pineale. (*Riv. di neural.* 8 : 56-73. Feb. 1935).

Mackay (R. P.). — Pinealoma of diffuse ependymal origin. (*Arch. Neur. et Psych.* 42 : 892-902 ; nov. 1939.)

Manca (C.). — Su di un teratoma paraepiphysario. Considerozioni anatomopathologiche ed embriogenetiche sui teratomi del diencephalo e dell' epiphisi. (*Arch. Ital. di anat. e istol. pat.* 6 : 371-394, mai-june 1935).

Martin (L.) et Davis (M.). — Syndrome de destruction de la pinéale. (*Am. J. Dis. Child,* juin 1941, 61, N° 6, 1119.)

Massobrio (E.) and Boccuzzi (G.). — Complessa sindrome iper-pituitarica da ipopinealismo per probabila tumor della pineale associata a malformazioni congenite. (*Gior. d. r. Accad. di med. di Torino.* (parte segonda) 101 : 412-423. July-Sept. 1938).

— Tumore (teratoma) della pineale associata a mal formazioni scheletriche come causa di puberta precoce e sindrome iperpituitarica tipo Cusching. (*Endocrinol. e pat. costit.* 14 : 86-112, fév. 1939.)

Mattar (A.), Corréa (B. O.) and Urrutia (U. C.). — Desarollo sexual precoz. (*Rev. chilena de pediat.* 17 : 305-324, mai 1946).

Mavromati (L.). — Action de l'extrait épiphysaire sur les métrorragies (*Bull. et Mém. de la Soc. de Roumanie d'endocrinologie.* sept.-nov. 1939, p. 367.)

Mc. Lean (A. J.). — Pineal teratomas, with report of case of operative removal, (*Sur. Gynec. et Obst.* 61 : 523-533, oct. 1935).

Milhit et Papaioannou. — Un cas de maturité sexuelle chez un enfant de 15 mois. *Bull. Soc. Péd. Paris, Tome* 32, p. 148.

Mindlin (S.) and Estol Baleztena (M. M.). — Tumor del 3° ventriculo con sindrom de macrogenitosomia precoz. (*Prensa Med. Argent.*

31 : 711-716, avr. 12, 1944.)

Mompo Alino (L.). — Pinealoma y macrogénitosomia correlation neuro-endocrina de la epifisis. (*Med. Españ.* 3 : 522-534, june, 1940.) avr. 1929).

Mondor (H.), Ducroquet (R.) et Léger (L.) et Laurence (L.). — Un cas d'ostéite fibro-kystique unilatérale avec pigmentation et puberté précoce. (*Rev. gén. de clin. et de Thérap.* 52 : 823-24, déc. 10, 1938).

— Un cas d'ostéite fibro-géodique disséminée avec pigmentation cutanée et puberté précoce. (*J. de chir.* 53 : 593-624, mai 1939.)

Mongie. — P. P. d'origne inapparente. Deux observations rapportées par le docteur Binet. (*Paris Méd.*, 17 déc. 1937.)

Monier-Vinard (R.) et Roudinesco (J.). — A propos d'un cas de macrogénitosomie précoce. (*Etude somato psychique et recherches biologiques*). (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 55 : 117-124, fév., 6, 1939. - in *P. M.* 1939, T. I, p. 129.)

Moniz et Lima. — Paraplégie et macrogénitosomie précoce dans un cas d'hydrocaphalie congénitale avec os du crâne épais. (*R. N. I.* 1932, 693-703).

Monnier (M.) et Devrient (T.). - Fonction de la glande pinéale. (*Rev. Méd. Suisse Romande*, 25 déc. 1940, n° 14, 1179-94. - in *Encyclop. gl. End.* (p. 10026, add. p. 1.)

Moricard (R.), Moricard (F.) et Bize (R.). Nouveau syndrome hormonogénétique. Mutation de réceptivité ovarienne avec puberté précoce. (*Soc. Gynéc. de Paris*, 5, 1, 1942. - in *Presse Méd.* 1942, p. 228.)

Morsier (de G.). — Les encéphalopathies traumatiques. (*Arch. Suisses de Neur. et de Psychiatrie. Zurich*, 1943.)

Mad. Moszkowska (A.). — Différence d'activité entre l'épiphyse de quelques mammifères et l'épiphyse de poule. (*Ann. d'Endocrinol.* 1947, 8, p. 138.)

Mouriquand, Bernheim et Sedaitrian. — Puberté précoce chez deux parkinsons post encéphalitiques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 23 1935).

Muller (R.) et Wohlfart (S.). — Tumors pineal gland. (*Nord. Med.* 33 : 14-21, janv. 3, 47).

Neale (A. V.). — Precocius puberty wiyh report on case of pineal syndrome (*Arch. Dis. Childhood* 13 : 241-248, sept. 1938).

Nicolai. — Contributio clinico allo studio della épiphysario e funzioni endocrini. (*Rivista critica di clinico medica*, 1914, 16-17. - in *R. N.* 1917, 1-22.)

Niehans (P.). — Die endokrinen Drüsen des gehirns : Epiphyse und Hypophyse Ein Blick in ein interesantes Gebiet. (Cloth - Berne : *Medizi. Verlag Hans Huber*, 1938).

Nobecourt. — Troubles de la nutrition et de la croissance. (*Clinique Méd. Inf.*, Masson, 1926).

Novack. — P. P. et disfonct. ovarien. Une observation. (*Ann. Obst. and gynaec.* 1933, 26, p. 505-619.)

— Constitutional type of female precocious puberty with report of 9 cases. (*Am. J. obst. et gynec.* 47 : 20-42, janv. 1944.)

(Elsnitz (M. d'). — Les syndromes de puberté précoce chez la petite fille. (*Thèse Paris*, 1946, n° 113.)

Oribe (M. F.) and Prado (J. M.). — Teratomas de la epifisis, (*Arch. Neur. Buenos-Aires*, 1 ; 54-66, janv.-mars, 1944.)

Pacaud. — Syndrome de Pellizzi. (*Thèse Paris*, 1921.)

Pahl. — *Arch. f. Gynec.* t. 197, p. 736-750, 1931.)

Papez (J. W.) and Ecker (A.). — Precocious puberty with hypothalamic tumor (infundibuloma). (*Case report, J. Neuro-path. et Experneural* 6 : 15-23, janv. 1947.)

Parhon (C. I.) and Milco (S. M.). — Sur un cas de macrogénitosomie précoce avec tératome épiphysaire. (*Bull. et mém. Soc. Roum. d'endocrinol.* 6 : 84-96, avril 1940.)

Parkhomenko (A. A.). — Case of hypergenitalism in boy 7 years old. (*Sovet psikhonevra'*, n° 5, p. 73-76 ; 1937.)

Pellizzi. — *Rev. Ital. de Neuropat. Psic. e Ellectr.*, T. 3, 1910, p. 193 et 250. - in *R. N.* 1911, 2, 110.)

Pines (I.). — P. P. surrénales dans l'état dégénératif. (*Rev. Franç. d'endocrinol.*, oct. 1935, p. 286.)

Posner (M.) et Horrax (G.). — Eye signs in pineal tumors. (*J. Neurosurg.* janv. 3, 1946 ; 15-24.)

Pouyanne. — Quelques notions utiles sur les tumeurs cérébrales chez l'enfant. (*J. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.*, an. 118, n° 6 ; 20 mars 1941, p. 215.)

Prado (J. M.). — Estudio anatomopathologico de siete tumores de epifisis yuno yuxtaepifisiario. (*Arch. Argent. de Neur.* 22 : 21-63, janv.-avr. 1940.)

Pratt (D. W.) and Brooks (E. F.). — Succesful excision of tumour of pinél gland. (*Canad. M. A. J.* 39 : 240-243, septembre 1938.)

Pratt (J. P.) et Schaefer (R. L.) — Sex precocity virilism, adrenal cortical tumor. (*Ann. J. obst. et gynec.* 49 : 623-633, mai 1945.)

Quercy et Rigaldies. — Sur la région épiphysaire. Le sac dorsal, sa calcification. (*J. de Méd. de Bordeaux*, 124 : 378-381 ; A. 1947.)

Radovici (A.). — Le syndrome pseudo-épiphysaire. Macrogénitosomie précoce d'origine post-encéphalopathique. (*Bull. Acad. de Méd. de Roumanie*, 1 : 194-199 ; 1936.)

Reilly (W. A.), Lisser (H.) et Hinman (F.). — Pseudo-sexual precocity adrenal cortical syndrome in pre-adolescent girls ; report of successful operated case. (*Endo.* 24 : 91-114, janvier 1939.)

Retterer. — Puberté et maturité sexuelle. (Doin, 1925).

Rhoden (A. E.). — Precocious sexual and somatic development in male infant with presacral teratoma containing androgèn - producing tissue, with discution of mechanism of precocity caused by teratomas. (*J. clin. Endocrinol.* 4 : 185-193, mai 1944.)

Roudinesco (J.). — Glandes endocrines. (*Encyclop. Médico-chir. Ref.* 10026, p. 1.)

Roudinesco et Larroque. — S. M. H. P. (5, 2, 1943).

Roudinesco (Mad.). — Macrogenitosomie précoce. (*P. M.* 1943, p. 83.)

Rouquié (J.). — Puberté précoce par tumeur de l'ovaire. (*Thèse Toulouse*, 1945, n° 129).

Roussy et Mosinger (M.). — Le complexe épithalamo-épiphysaire. Ses corrélations avec le complexe hypothalamo-hypophysaire. Le système neuro-endocrinien du diencéphale. (*Rev. Neur.* 69 : 459-470, may 1938.)

— Les corrélations épiphyso-hypophysaires, le système neuro-endocrinien du cerveau. (*Ann. d'ana-patho.*, 15 : 847-858, nov. 1938.)

Rummeld. — In *the Habbe* n° 32 ; 1924.

Rush (H. P.), Bilderback (J. B.), Slocum (D.) and Rogers (A.). — Pubertas praecox. (*Endocrinol.* 21 : 404-411, mai 1937.)

Russel (D. S.). — Pinealoma ; its relationship to teratoma. (*J. Path. et Bact.* 56 : 145-150, avril 1944.)

Saar (H.). — Pubertas praecox bei Gliom des Zwischenhirnes. Ein Beitrag zur Frage der innersek retorischen Funktion der zirbeldruse. (*Frankfort Ztschr, f. Path.* 50 : 431-461 ; 1937.)

Sacchi (R.). — Diun caso di gigantismo infantile. (*Arch. di Ortop.* Milan, 1895 ; XII, p. 305.)

Sainton et Baillart. — Syndrome fruste de Reglinkhausen, macrogénitosomie et glaucome. (*Soc. opht. de Paris*, 20, 2, 32 ; *P. M.* 26-3-32, p. 480.)

Sandblom (P.). — Precocious sexual development produced by an interstitial cell tumor of the testis. (*Acta. endoc. Kbh*, 1948, 1, n° 1, 107-20.)

Sato (T.), Taihoku). — On two cases of cystoma of pineal gland. (*Taiwan Igakkai Zasshi* 37 : 1127 July 1938.)

Schachter. — Puberté précoce chez la femme. (La medicina española. (*calle hosp. Valencia* - An. 4, n° 31, août 1941, p. 156.)

Schachter (M.). — Troubles somato-psychiques post-encéphaliques prenant l'allure de syndromes épiphysaires. (*Ztschr. f. Kinderpsychiat.* 3 : 37-42, july 1936.)

— La macrogénitosomie précoce, syndrome de Pellizzi n'est pas d'origine pinéale. (*Paris Méd.*, 2 : 244-47, oct. 21-28 ; 1939.)

— Macrogénitosomie précoce comme séquelle tardive d'une encéphalopathie rougeoleuse. (*Arch. fr. pédiat.* 1947, 4, n° 6, 569-73.)

Schachter (M.) et Cotte. — Un nouveau cas de puberté précoce chez une arriérée mongoloide. (*Arch. Franç. de Pédiartie*, 3, 1946, p. 243.)

Schaeffer (H.). — Tumeur gliale de la glande pinéale. Contribution anatomo-clinique à l'étude de ces tumeurs. (*Clinique Paris*, 30 : 58-60, fév. 1935.)

Schaeffer, de Martel and Guillaume (J.). — Les tumeurs de la glande pinéale sans signes focaux. (*Rev. Neur.* 65 : 346-351, fév. 1936.)

Schlesinger (B.). — Hydrocephalus with precocius puberty following post-basic meningitis. (*Proc. Roy. Soc. London* (section for study diseases of children) 1934 ; 24, 149.)

Schlotthauer (C. F.) an Kernohan (J. W.). — Glioma in dog and pinealoma in silver fox (vulpes fulvus). (*Ann. J. Cancer* 24 : 350-56, June 1935.)

Schnitman (S.) et Pesino (R.). — La puberté précoce. (*Semana Med.* 22-7 1943, n° 29, 172.)

Scholder (B. M.). — Syndrome of precocious puberty fibrocistic bone disease and pigmenntation of skin ; II year's observation of case. (*Ann. Int. Med.* 22 : 105-118, janv. 1945.)

Seckel (H. P. G.) — Precocious sexual development in children. (*Med. Cli. N. America*, 183-209, jan. 30 ; 1946.)

Sein (M.). — Granulosa cell ovarian tumour as causa of sexuel précocity report of case. (*Guy's Hosp. Rep.* 88 : 299-307, july 1938.)

Siegmund. — Puberté précoce par suite de prolifération chlorioépithéliomateuse. (*Arch. fur gynakologie*, t. CXIX, N° 2, 9 mai 1932.)

Sezary. — Pathologie de la glande pinéale. (In *nouv. Tr. de Méd. de* Roger Vidal, Teissier, t. 8, Masson, 1925.)

Sezary (A.) et Lenègre (J.). — Encyclopédie - glandes endocrines. Macro et surrénale. (10015 A. p. 4-5.)

Serdueoff. — Hypergénitalisme et macrogénitosomie. (*Rev, Franç. endocrinol.* 1928, p. 378.)

Sigrist (E.). — Uber drei Fælle von genviner und einen Fall von zerebraler Pubertas praecox. (*Ann. paediat.* 155 : 84-106, may 1940.)

Simian (I.). — Le traitement par l'épiphyse dans la puberté précoce. (*Bull. et mém. Soc. Roumaine d'Endocr.* 5 : 302-306, sept-nov. 39.)

Simian (I.) et Constantinesco. — Puberté précoçe avec procès de macrogénitosomie. (*Bull. et mém. Soc. Roumanie Endocr.* 5 : 364-366, sept.-Nov. 1939.)

Sorrel et Mad. Sorrel-Dejerinne. — Macrogénitosomie gynandre. (*P. M.* 12, 6, 35. - in *Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, séance du 38-2 ; 1939 ; T. 37 : 66-81.)

Sorel (R.) et Pujo. — Les syndromes épiphysaires de l'enfant. (*Presse Méd.* 1943, p. 185.)

Souques. — Glande pinéale et esprits animaux d'après Descartes. *Rev. Neur.* T. 77, 1945, p. 6.)

Stabler (F.) and Thomson (J. G.). — Granulosa cell. tumor with précocious sexual development in child aged six. (*J. Obst. et gynaec. Brit. Emp.* 47 : 199-205, avril 1940.)

Stalman. — Ostéite fibrogéodique, taches pigmentaires cut. et P. P. (S. d'Albright). (*Wirchows arch. fur pathologysche anatom.* 1933.)

Stoll (W. S.). — Pinéalocytome. (*Schweiz. Med. Wschr.* 13 oct. 1945, n° 41, p. 908.)

Stotijn (C. P. J.). — Pubertas praecox. (*Nijnoff*, 1946.)

Sutherland. — Macrogénitosomie. (*Brit. Jour. of Surgery.* octobre 1932, n° 78.)

Taylor (N.) and Schaeffer (R. L.). — Non néoplasic hypergénitalism, analysis of 17 cases. (*Psychosom. Med.* 1943 ; 5 ,10-14.)

Thelander (H. E.). — Congénital adrénal cortical insufficiency associated witf macrgoénitosomia, follow up and terminal report (*J. Pedi.* 29 : 213-221, Ang. 46.)

Thieblot (M. L.). — Action correctrice des greffes épiphysasires chez les rats épiphysectomisés. (*Ann. d'Endocrinol.* 1945, p. 220.)

Thieblot (L.), Naudascher et Le Bars. — Modifications histologiques de l'épiphyse à la suite d'excitation électrique du ganglion cervical sup. chez le chat. (*Ann. d'Endocrinol.* 1947, 8 p. 468.)

— Modification de la structure épiphysaire à la suite d'injections répétées d'hormones sexuelles. (*Ann. d'Endocrinol.* 1947, 8 p. 469.

Thomas (A.) et Schaeffer (H.). — Un cas de macrogénitosomie précoce avec hydrocéphalie, lésions inflammatoires de la région infundibulo-tibérienne et symphyse cervicale triméningée, sans néoplasme intracranien. (*Rev. Neur.* 1931, T. 2, p. 595.)

Thurel (R.). — Tumeurs de la région pinéale : fréquence et polymorphysme clinique ; traitement combiné chirurgical (incision de la lame sus-optique) et radiothérapique. (*Rev. Neur.* 73 : 97-107, mars-avril, 1941.)

Tscherne (E.) and Schaffer (W. P.). — Pubertas praecox durch ein choriom épitheliom des ovarium. (*Zentralbl. F. Gynak* 63 : 2417-2424, nov. 11, 1939.)

Uddenberg (C. F.). — On the precocious puberty (*Act. Praediatrica Stokholm* 1944, 31 : 310-19.)

Urban. — Régression des signes de la puberté précoce. (*Monatscht. f. Kinderh,* 1942, 90, n° 1-2 ; 11.)

Urechia (C. I.). — Pinéalome de la région des tubercules quadrijumeaux (*Rev. Neur.* 70 : 511-513, nov. 1938.)

Urechia et Groza. — Un cas de syndrome épiphysaire, (*S. M. H. P.* 24-4-31, p. 652.)

Urechia et Teposa. — *P. M.* 20-12 ; 1933, p. 2062.
Varangot. — Les tumeurs de la granulosa. (*Thèse Paris*, 1937.)
— Granulosa cell-tumors, thecal reaction of the stroma. (*Bull. du cancer*, 440-46 ; 1938.)
— Syndrome d'hyper-folliculisme. (*P. M.* n° 61, 1938.)
— Tumeurs de la thèque int. de l'ovaire. (*J. de Chir.* n° 3, 1939.)
Viamonte Cuervo (L.). — Macrogénitosomia precoz con oligofrenia ; reporte de un caso. (*Bull. Soc. Cubana de pédiat.* 12 : 181-202, mai 1940, also, *Rev. Med. Cubana*, 51 : 700-19, septembre 1940.)
Vriesde (H. F.). — Case of precocious puberty due ti pituitary tumor and Recklinghausens'disease. (*Nederl. Tip. chr. Geneesk* 74, avr. 1930, p. 2001.)
Vincent (C.). et Rappoport (Mlle). — A propos d'un cas de pinéalome sus-cérébelleux opéré et guéri. (*Rev. Neur. compte rendu de Soc. neur.* 30 mars 1933.)
Warren (S.). — Studies on tumor metastasis ; metastasis to pineal gland. (*Am. J. Cancer* 28 : 713-19, déc. 1937.)
Weber (E. P.) and Wohl (M.). — Macrogenitosomia of « juvenile hercules type » with tumor in superior mediastinum (a new syndrom) (*M. Press.* 211 : 22-26, janv. 12, 1944.)
Weinberger (L. M.) and Grant (F. C.). — Precocious puberty and tumors of the hypothalamus. Report case and review of the litterature with a pathophysiologic explanation of the precocious sexual syndrom. (*Arch. of Int. Med.* 1941 ; 67 : 762-92.)
Werner (T.). — Ein pinealom mit diffuser metastasierung in die meningen (*Zeutralbl f. neurochir.* 4 : 155-160, july 1939.)
Werner, Spector, Witt, Ross et Anderson. — Puberté précoce chez un garçon de six ans par tumeur testiculaire, probablement du tissu interstitiel. (*J. Clin. Endocrinol.* 1942, 2-527.)
Wickers. — *The Medical Journal of Australia* (23-7-1933.)
Wieland. — Macrogénitosomia praecox in 4 years old boy with cancer of third ventricule and intact pineal gland. (*Schweiz Med. wochenschinft*, 1928, n° 5. - in *Praxis* (H 2) 17, 1 ; 3 jan. 1928.)
Wislicki (G. B.) et Dempsey (E. W.) — The chimcal histology and cytology of the pineal body and neurohypophysis. (*Endocr.*, 1948, 42, n° 1-6 : 56-72, incl. 5 pl.)
Yerena (J. A.). — Raro caso de pubertad precoz. (*Obst. y Gynec. Latina.* An. 5 : 171-76, mai 1947.)
Zeitlin (H.). — Tumors in region of pineal body ; clinico-pathologic report of 3 cases. (*Arch. Neur. et Psych.* 34 ; 567-586, sept. 1935 ; in *Rev. Neur.* 1, 1936 ; 24.)
Zilber (D.). — Des pubertés précoces simples et compliquées. (Classification nouvelle). (*Thèse Méd.*, Paris, 1947, n° 118.)

TABLE DES MATIÈRES

PREMIERE PARTIE :

Introduction. Les données du problème 11
Définition de la Puberté Précoce 15
Historique 19
Observation 29
Statistiques 40
La Puberté normale 45
Dosages hormonaux dans les pubertés précoces ... 55

DEUXIEME PARTIE :

Pubertés Précoces d'origine extra-cérébrale 63
Puberté Précoce et tumeurs de l'ovaire 64
Puberté Précoce et tumeurs surrénaliennes .. 71
Tumeurs de l'Interstitielle Testiculaire 77
Puberté Précoce fonctionnelle 79
Syndrome d'Albright 85
Puberté Précoce et nanisme Brachymélique 86

TROISIEME PARTIE :

Pubertés Précoces d'origine cérébrale 91
Tumeurs de l'Epiphyse. Le problème de l'Epiphyse 93
Pubertés Précoces cérébrales en dehors des tumeurs Epiphysaires 109
Essai de Pathogénie générale des Pubertés Précoces 115
Conclusion 123

BIBLIOGRAPHIE 125

Impr. P. JULIA, 2, rue Temponières — Toulouse